

THESIS

MUNICH

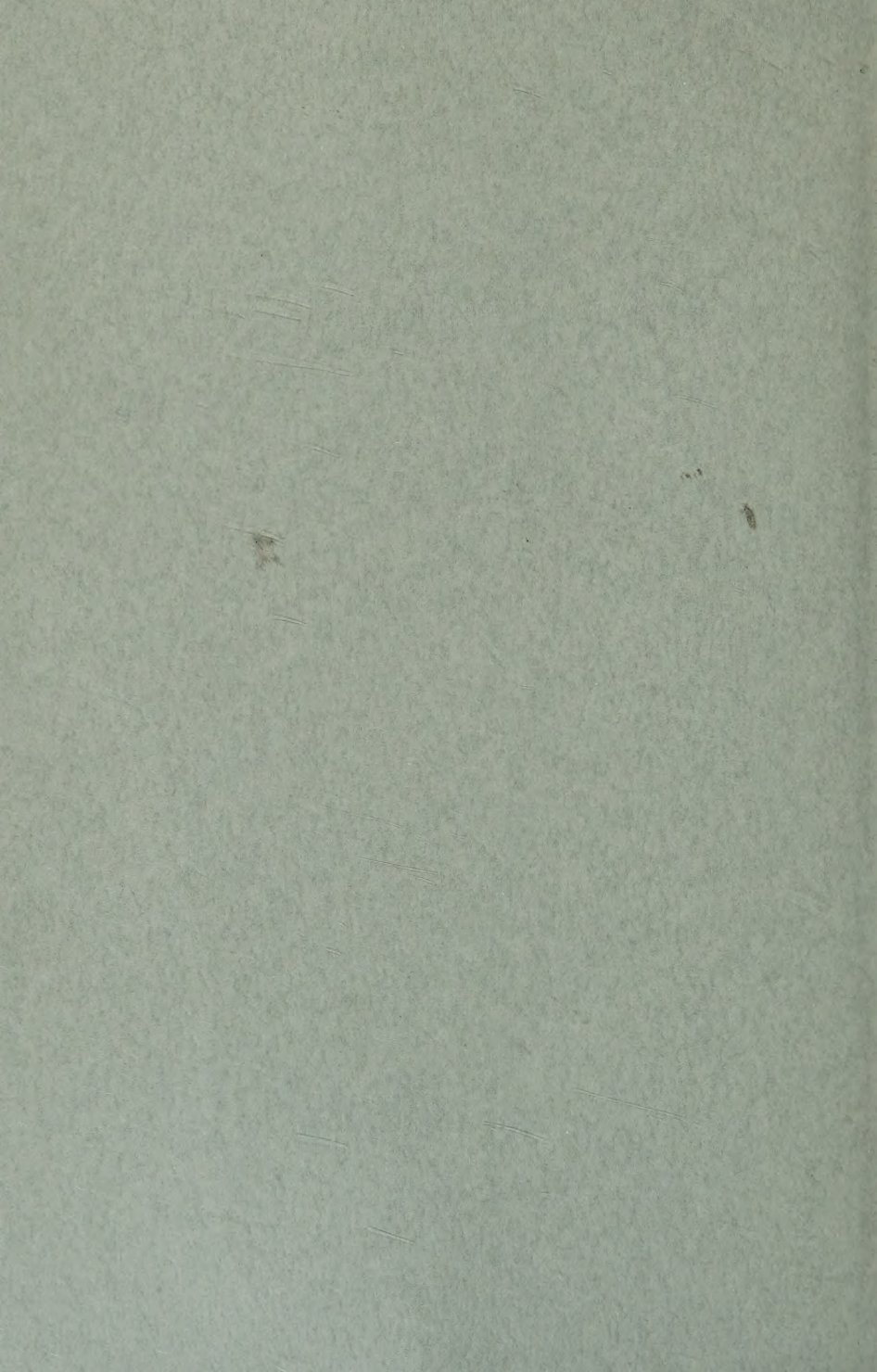
1965

MYASTHENIA GRAVIS PSEUDOPARALYTICA

(Literaturübersicht mit Auswertung von 43 Krankengeschichten)

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

GERD DANNEIL





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. K. Kolle

MYASTHENIA GRAVIS PSEUDOPARALYTICA

(Literaturübersich mit Auswertung von
43 Krankengeschichten)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von

Gerd Danneil
aus Berlin

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
M ü n c h e n

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Frick
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Kolle
Dekan:	Prof. Dr. O. Hug
Tag der mündlichen Prüfung:	6. 7. 1965

Herrn Oberarzt Professor Dr. med. E. Frick
danke ich sehr herzlich für die freundliche
Überlassung des Themas. Seine wertvollen
Hinweise und guten Ratschläge waren mir eine
große Hilfe.

24.

THESE THINGS BEING DONE, THE
LORDS OF THE HOUSE OF COMMONS
AND THE LORDS OF THE HOUSE OF
LORDS, HAVE ORDERED THAT THE
SAYED PETITION BE READ IN THE
HOUSE OF COMMONS.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
I. KAPITEL	
Historischer Abriss	1
II. KAPITEL	
Pathologie	13
1. Normale und pathologische Anatomie der Nerven- enden	13
2. Entzündlich-degenerative Veränderungen in der Skelettmuskulatur von Myastheniepatienten	15
3. Befunde an der Herzmuskulatur	16
4. Allgemeine Vorbemerkungen über den Thymus	17
5. Thymusveränderungen in Zusammenhang mit Myasthenia gravis	20
III. KAPITEL	
Physiologie	23
1. Ultramikroskopische Anatomie und Physiologie der Nervenendorgane	23
2. Pathophysiologie der Myasthenie und verschie- dene Blocktheorien	28
3. Pathophysiologische Erscheinungen am Herzen	33
IV. KAPITEL	
Immunologie	36
V. KAPITEL	
Endokrinologie	45
VI. KAPITEL	
Therapie	54
1. Behandlung mit Medikamenten	54
2. Chirurgische Behandlungsmethoden	57

VII. KAPITEL

Bericht über Erfahrungen mit 43 Myastheniepatienten der Universitäts-Nervenklinik München	65
--	----

1. Aufteilung nach Geschlecht und Erkrankungsalter	65
2. Erkrankungsformen	70
3. Spontane Remissionen	71
4. Erfahrungen in der Therapie	71
a) Medikationen	71
b) Strahlentherapie	73
c) Carotissinus-Denervation	73
d) Thymektomien	74

LITERATURVERZEICHNIS	77
----------------------	----

ZUSAMMENFASSUNG	87
-----------------	----

MYASTHENIA GRAVIS PSEUDO - PARALYTICA

Viele Ärzte und Naturwissenschaftler haben sich der Erforschung der Myasthenie gewidmet. Alle Anstrengungen und Bemühungen, die Ursache der Myasthenie aufzudecken, haben unser Wissen wohl Schritt für Schritt erweitert, aber bis heute ist es trotz verfeinerter Methoden und genauer arbeitender Registrierinstrumente nicht gelungen, das Geheimnis dieser Krankheit zu lüften. Diese Abhandlung ist ein Versuch, einen Überblick über die vielseitigen Forschungsarbeiten und -richtungen zu vermitteln von den Anfängen bis in die heutige Zeit und in einer Gesamtschau zu einem möglichst einheitlichen, abgerundeten Krankheitsbild zu gelangen.

I. KAPITEL

Historischer Abriss

Im Jahre 1903 wies GUTHRIE auf eine alte Quelle hin, die davon zeugt, daß schon 1672 der Engländer Thomas WILLIS Myastheniekrankte beobachtet hatte. Es handelt sich um ein lateinisch geschriebenes Buch mit dem Titel "De anima brutorum", das von PORTAGE 1683 ins Englische übersetzt und als "Two Discourses Concerning the Soul of Brutes in "Dr. Willis's Practice of Physick" (London, 1684) herausgegeben wurde. In jener Zeit betrieben die Gelehrten die Wissenschaften noch sehr spekulativ; deshalb sind die Anschauungsweise des Autors und seine Erklärungen unserem heutigen Denken fremd. Trotzdem verdient die Schilderung der myasthenischen Symptome als historisches Dokument hervorgehoben zu werden. Willis spricht nicht über ein neu entdecktes Krankheitsbild, sondern er diskutiert verschiedene "gewöhnliche und unechte Lähmungen" und teilt in dem hier interessierenden Absatz seine Beobachtungen folgendermaßen mit:

"Da gibt es noch eine andere Art dieser Krankheit (d. h. Lähmung), die auf einem großen Mangel an Geistern beruht, wobei die Bewegung - obwohl sie in keinem Körperteil oder Glied gänzlich fehlt - sie doch von ihnen nur schwach und nachlässig ausgeführt wird. Denn obwohl die Kranken nicht einem völligen Bewegungsmangel ausgesetzt sind, vermögen sie doch nicht ihre Glieder kraftvoll zu bewegen oder ein Gewicht zu tragen ...

Nicht nur skorbutische Personen, sondern auch viele andere, die kaum oder sehr langsam von irgendeiner chronischen Erkrankung wiedergenesen, leiden an einem Verlust der gewöhnlichen Kraft und Stärke in ihren Gliedern und an einem Erschlaffen der Extremitäten; so daß trotz eines gesunden Magens, eines guten und lobenswerten Pulses und Urins sie sich doch verhalten, als ob sie entnervt wären, und nicht gerade stehen können und kaum wagen, geringe Bewegungen zu beginnen, oder falls sie es tun, sie nicht lange durchhalten können. Ja, einige sind ohne besonderes Krankheitsgefühl für lange Zeit an ihr Bett gebunden, als ob sie jeden Tag sterben würden; solange sie ruhig daliegen, sprechen sie mit ihren Freunden und sind gut gelaunt, aber sie wollen und wagen nicht, sich zu bewegen oder umherzugehen. Ja, sie scheuen jede Bewegung als das Schrecklichste, was ihnen passieren kann. Zweifellos ist in diesen Fällen, obwohl die animalischen Geister in gewisser Weise das ganze Nervensystem in Bewegung setzen und bestrahlen, ihre Zahl so klein, und sie treten in so geringen Anhäufungen auf, daß wenn entsprechend viele Geister irgendwo darin zu einer Bewegung angesammelt werden sollen, sofort die große Gefahr besteht, daß in den benachbarten Bezirken ihre Kontinuität unterbrochen wird. Wenn daher die Geister, die im Gehirn wohnen, sich der Schwäche der anderen, die in den Gliedern verteilt sind, bewußt werden, weigern sie sich selbst, Bewegungsimpulse abzugeben, aus dem Grund, weil es eine zu schwierige Aufgabe wäre, ihren Willen den anderen Geistern aufzuzwingen; weshalb die Kranken durch Überredung kaum dazu bewegt werden können zu versuchen, ob sie gehen können oder nicht. Nichtsdestoweniger sind jene, die unter

einem Mangel an Geistern leiden und lokale Bewegungen aus-
üben wollen, so gut sie es eben können, morgens in der Lage,
standfest zu gehen, ihre Arme hin- und herzuschwingen oder
irgendeinen schweren Gegenstand aufzuheben; vor Mittag, wenn
der Vorrat an Geistern verbraucht ist, welche in die Muskeln
geflossen sind, können sie kaum Hand oder Fuß bewegen. - Zur
Zeit habe ich unter meiner Obhut eine kluge und ehrenwerte
Frau, die seit vielen Jahren dieser Art von unechter Lähmung
ausgesetzt ist, nicht nur an ihren Gliedern, sondern auch an
der Zunge. Sie kann einige Zeit ziemlich frei und leicht
sprechen, aber nach langem, hastigem oder eifrigem Sprechen
vermag sie kein Wort mehr hervorzubringen, sondern wird stumm
wie ein Fisch, und sie kann den Gebrauch ihrer Stimme vor Ab-
lauf von ein oder zwei Stunden nicht wiedererlangen." (S.167)
(Zitiert und übersetzt nach dem Artikel von H.R. VIETS:
A Historical Review of Myasthenia Gravis from 1672 to 1900;
J.A.M.A. 153:1273, 1953).

KEYNES (1961) zitiert in seinem historischen Rückblick noch
eine weitere Stelle aus dem Buch von Willis, wo vom Sehen und
seinen Defekten die Rede ist und ein junger Mann mit Diplopia
beschrieben wird, wie sie für die Myasthenie typisch ist.

Erst zweihundert Jahre später taucht wieder eine Notiz in der
medizinischen Literatur auf, die auf einen Myastheniepatienten
hindeutet. Samuel WILKS (1877), ein Arzt des Londoner
Guy's Hospital, berichtet von einem Mädchen, das zunächst als
hysterisch verkannt wurde, aber doch eindeutig objektive Be-
funde zeigte, nämlich ein plötzlich aufgetretenes Schielen,
eine allgemeine Muskelschwäche in den Extremitäten und große
Schwierigkeiten beim Sprechen und Schlucken. Nach einem Monat
Krankenhausaufenthalt verstarb die Patientin an einer Atem-
lähmung. Bei der Obduktion wurde "das verlängerte Mark sehr
sorgfältig untersucht, aber keine Krankheit gefunden. Sowohl
makro- als mikroskopisch bot es keine Veränderungen". WILKS
konnte sich diesen Sachverhalt nicht erklären und nannte den
Fall "Bulbärparalyse mit tödlichem Ausgang ohne anatomischen
Befund".

Wilhelm ERB (1879), der in der Friedreich'schen Klinik in Heidelberg tätig war, hat als erster die Myasthenie als eine Krankheit eigener Art erkannt und sie besonders gegen die Bulbärparalyse abgegrenzt. In den Jahren von 1868 bis 1871 waren ihm drei Patienten aufgefallen, deren Symptomatologie weitgehend übereinstimmte, die er aber keiner der ihm bekannten Krankheiten zuzuordnen wußte. Er zog daraus den Schluß, daß es sich um ein selbständiges Krankheitsbild handeln müsse. -

Der erste Patient war ein 55jähriger Mann. Er konnte seinen Kopf vor Schwäche kaum aufrechterhalten, die oberen Augenlider hingen herab, Kauen und Schlucken machten ihm Mühe, die Zunge war schwer beweglich, die Nackenmuskulatur schmerzte und war leicht atrophisch. Das Krankheitsbild hatte sich im Laufe von vier Monaten entwickelt. Die elektrische Untersuchung ergab außer einer leichten Herabsetzung der direkten faradischen Erregbarkeit der Cucullares, Masseteren und Splenii keine bemerkenswerten Resultate. ERB behandelte diesen Patienten mit galvanischem Strom und führte die fortschreitende Besserung des krankhaften Zustandes auf diese Behandlung zurück. Heute wissen wir, daß es sich um eine spontane Remission gehandelt haben muß. Der Patient wurde als nahezu geheilt entlassen.

Die zweite Person war eine 30jährige Bäuerin. Bei ihr zeigten sich folgende Symptome: Diplopia, Ptosis, Dysphagie und eine allgemeine Schwäche. Innerhalb von einem Jahr war ihr Zustand häufig Schwankungen unterworfen, Remissionen und Exacerbationen wechselten einander ab. Die Kranke klagte außerdem über "Herzklopfen"; auch nach längerer Ruhe hatte sie einen frequenten Puls von über 100. Die Menses waren sehr spärlich und setzten verfrüht ein. Galvanische Behandlung hatte nicht geholfen. Nachdem die Patientin im Laufe einer längeren Remission entlassen worden war, erhielt ERB ein halbes Jahr später die Nachricht, daß sie nach einer rapiden Verschlechterung innerhalb von vierzehn Tagen plötzlich gestorben sei. ERB bedauerte, daß keine Obduktion gemacht worden war.

Der dritte Patient war ein 47jähriger Kaufmann. Ein Jahr lang hatte er eine Nackenschwäche beobachtet, bis er zuletzt den Kopf nicht mehr hochhalten konnte. Dazu kamen beiderseits Ptosis und eine Schwäche der Facialismuskeln. Die galvanische Behandlung zeigte keinen Erfolg. Nach wenigen Wochen reiste der Patient wieder ab.

In einer Tabelle stellte ERB die gemeinsamen Symptome der drei Patienten zusammen: Ptosis, Dysphagie und Dysarthrie, Schwäche der Nackenmuskeln und in unterschiedlichem Maße auch der Extremitäten. Dazu zählte er die Hirnnerven auf, die in auffälliger Weise affiziert waren, nämlich der Oculomotorius, der motorische Teil des Trigeminus und der Accessorius, weniger deutlich der obere Facialis, der Hypoglossus und der Glossopharyngeus. Endlich vermerkte er, daß in allen drei Fällen die Sensibilität vollständig erhalten war. Wörtlich erklärte er dann: "Daß die Krankheit innerhalb des Schädels ihren Sitz hat, kann wohl nicht einen Augenblick zweifelhaft sein. - Daß dieselbe jedoch in keiner Weise zu verwechseln ist mit der bekannten bulbären Lähmungsform, die unter dem Namen der 'progressiven Bulbärparalyse' bekannt ist, liegt auf der Hand."

ERB war sich darüber klar, daß sein Vortrag mit dem Titel "Über einen neuen wahrscheinlich bulbären Symptomenkomplex", den er im Jahre 1878 auf einem Kongress für Nervenärzte hielt, nur ein unvollständiges Krankheitsbild ergab. Da er keine Gelegenheit hatte, weitere ähnliche Fälle zu beobachten und es für notwendig hielt, daß Obduktionsbefunde von solchen Kranken gesammelt wurden, wollte er seine Fachkollegen auf diesen eigentümlichen Symptomenkomplex aufmerksam machen.

Mehrere Jahre vergingen bis Hermann OPPENHEIM (1887) von der Charité in Berlin einen neuen Fall dieser Art bekanntgab. Über ein Jahr lang hatte er eine 29jährige Magd mit ihren beträchtlich schwankenden Krankheitssymptomen beobachtet. OPPENHEIM beurteilte den Fall als eine "chronisch-progressiv und tödlich verlaufende Neurose vorwiegend des Zungen-Schlund-

Lippengebietes" und setzte sich besonders mit der Differentialdiagnose gegenüber der Hysterie auseinander. Die sehr sorgfältig ausgeführte mikroskopische Untersuchung des gesamten Hirnstammes ergab einen völlig negativen Befund. Der Autor äußerte daher, daß der krankhafte Prozess evtl. in der Hirnrinde zu suchen sei. Bei einer Durchsicht der Literatur war OPPENHEIM auf den Artikel von WILKS gestoßen, ohne jedoch die drei Fälle von ERB als dazugehörig zu erkennen - wahrscheinlich wegen der fehlenden histologischen Befunde und einiger für die Myasthenie uncharakteristischen Begleitsymptome, die oben unerwähnt blieben.

Im gleichen Jahr veröffentlichte der Hamburger Arzt C. EISENLOHR (1887) "einen Fall von Ophthalmoplegia externa progressiva und finaler Bulbärparalyse mit negativem Sektionsbefund". Ein 18jähriges Mädchen litt seit seinem sechzehnten Lebensjahr an Diplopia und Ptosis, zuerst links, dann auch rechts. Später kam Schwäche in den Händen, Kau- und Halsmuskeln dazu, dann folgten die Beine, schließlich die Atemmuskulatur. EISENLOHR betonte, daß alle Erscheinungen im Laufe eines Tages öfter wechselten. Morgens konnte die Patientin gut schlucken, abends nur sehr schlecht. Auch der Puls war Schwankungen unterworfen, in der Frühe um 120 Schläge, am Abend 104 Schläge pro Minute.

In den Neunziger Jahren wurden die Beiträge, welche die Myasthenie beschrieben, immer zahlreicher. OPPENHEIM beauftragte seinen amerikanischen Schüler HOPPE (1892), die bis dahin bekannten Fälle zusammenzustellen; eine Analyse dieser ergab folgende gemeinsame Merkmale:

1. Fehlen der Atrophie und der Störungen der elektrischen Erregbarkeit,
2. Beteiligung des oberen Facialis und Oculomotorius,
3. Seltenheit der Beteiligung des Hypoglossus,
4. die deutlichen Remissionen und den Wechsel in der Intensität der Symptome, selbst während der Dauer eines einzigen Tages,
5. den negativen anatomischen Befund.

MAILHOUSE (1898) berichtete von einem myastheniekranken Jungen, der nur zwei Jahre und neun Monate alt war.

GOLDFLAM (1893, 1902), der seine ersten drei Fälle 1893 beschrieb, beschäftigte sich ausführlich mit der Myasthenie und trug durch seine Erfahrungen an insgesamt acht Myastheniekranken und durch seine sehr genauen und vollständigen Aufzeichnungen wesentlich zur Kenntnis dieser Krankheit bei. Deshalb ist die Myasthenie in der Literatur auch als ERB-GOLDFLAM'scher Symptomenkomplex bekannt. GOLDFLAM nannte die charakteristische Muskelschwäche "Apokamnose" und hob wie ERB die Unterschiede der Symptome zwischen der Bulbärparalyse (Duchenne) und der Myasthenie hervor. Im einzelnen kam er auf folgende hervorstechende Merkmale zu sprechen: die motorische Schwäche mit dem frühzeitigen Auftreten von Bulbärsymptomen, die Schwankungen in der Intensität der Symptome im Laufe eines Tages, die Remissionen und Exacerbationen über Tage und Wochen, das Fehlen von Atrophien, fibrillären und faszikulären Zuckungen im gewöhnlichen Krankheitsverlauf, die normale elektrische Nervenmuskelerregbarkeit, das Fehlen von sensiblen Ausfällen und den negativen anatomischen Befund. Auf der Höhe der Erkrankung beherrschten Kau- und Schlucklähmung, Erstickungsanfälle, besonders aber Respirationsbeschwerden das Krankheitsbild. Im Gegensatz zur Bulbärparalyse seien günstige Krankheitsverläufe möglich. Außerdem berichtete er, daß zuweilen eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit nicht betätigter Muskeln nach erschöpfender Arbeit anderer Muskelgruppen zu beobachten sei, z. B. wurde bei einer Patientin die Sprache unverständlicher nach Ermüdung der Extremitäten. Während der dritten Schwangerschaft derselben Person besserte sich der myasthenische Zustand mit einem Schlag. Die Geburt erfolgte im achten Monat. Wegen Wehenschwäche wurde das Kind extrahiert; es starb eine halbe Stunde später. Die Mutter war wohl auf. GOLDFLAM schrieb dazu, "wäre nur nicht der Gedanke an den fatalen Termin von drei Monaten", da schon zweimal drei Monate nach der Entbindung eine Verschlimmerung eingetreten war.

JOLLY (1895) entdeckte, daß die schnelle Erschöpfbarkeit der Muskulatur nicht nur durch willkürliche Bewegungen, sondern ebenso durch einen länger dauernden tetanisierenden Reiz hervorgerufen werden kann. Wird die Muskelaktion registriert, so kann man eine gleichmäßige Abnahme der Kontraktion beobachten. Er nannte dieses Verhalten "myasthenische Reaktion". Außerdem gab er der Krankheit, die vorher unter vielen verschiedenen Bezeichnungen gelaufen war, den heute noch gebräuchlichen Namen "Myasthenia gravis pseudoparalytica". Zur Therapie äußerte JOLLY, "es liegt nahe, an den Gebrauch solcher Mittel zu denken, welche nach ihrer pharmakologischen Wirkung das Gegenteil der myasthenischen Reaktion hervorzurufen geeignet sind". In Betracht kämen Veratrin, Physostigmin usw., die allerdings nicht frei von Nebenwirkungen seien. JOLLY hielt solche Versuche für gerechtfertigt, "da sie nichts anderes als die Übertragung exakter physiologischer Erfahrungen auf einen gut erkennbaren und in seinen Veränderungen leicht zu verfolgenden pathologischen Zustand darstellen würden". Um so erstaunlicher ist, daß erst 40 Jahre später Mary WALKER (1934) das Alkaloid Physostigmin erprobte, und seine Bedeutung für die Myastheniekranken bekannt wurde.

Den ersten Hinweis auf eine schlechtere Krankheitsphase während der Menstruation gab STRÜMPELL (1896). Bis heute ist noch nicht entschieden, ob die innersekretorischen Organe eine nur modulierende oder eine wichtigere Rolle spielen.

KARPLUS (1897) trennte die ophthalmoplegischen Formen der Myasthenie als Sondergruppe ab, bei denen Jahrzehnte lang als einziges Symptom die Ptosis in Erscheinung treten kann, z. T. auch mit Remissionen, und die durch ihren besonders gutartigen Verlauf gekennzeichnet sind.

Besonders zu erwähnen ist der Fall von WEIGERT (1901), der bei der Sektion eines Myastheniekranken einen Thymustumor fand und außerdem Zellinfiltrate in den Muskeln, die von WEIGERT als Metastasen gedeutet wurden. Damit war zum ersten Mal hinge-

wiesen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Myasthenie und dem Thymus.

CAMPBELL u. Mitarb. (1900) sichteteten die gesamte Literatur bis zum Jahre 1900 und referierten alle bis dahin veröffentlichten Myastheniefälle. Die Hauptsymptome stellten sie in einer Tabelle zusammen. Durch diese Arbeit wurde die Myasthenie besonders im anglo-amerikanischen Raum allgemein bekannt.

Die erste Monographie schrieb Hermann OPPENHEIM unter dem Titel "Die myasthenische Paralyse", erschienen im Jahre 1901. Darin ist ebenfalls eine vollständige Kasuistik der bis dahin bekannten Fälle enthalten, die er in drei Gruppen unterteilte:

1. solche, die sicher zur Myasthenie zu zählen waren,
2. solche, die wahrscheinlich dazugehörten und
3. ein Teil, der aus ihm zweifelhaften Fällen zusammengestellt war.

Die Symptomatologie ist hier praktisch vollständig beschrieben. OPPENHEIM erörterte besonders ausführlich das Fehlen von pathologischen Veränderungen, wonach er die Myasthenie als "Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund" bezeichnete. Er deutete verschiedene angeborene Mißbildungen, wie z. B. gespaltene Uvula, Mikrognathie, Hände mit sechs Fingern oder Verdoppelung des Aquaeductus Sylvii im Sinne einer konstitutionellen Schwäche und maß dieser eine gewisse ätiologische Bedeutung bei. Schließlich berichtet er noch über das gelegentlich gemeinsame Vorkommen von Hyperthyreoidismus und Myasthenie.

Dann folgte eine verhältnismäßig stille Epoche in der Erforschung der Myasthenie. Man untersuchte allerlei Stoffwechselvorgänge, um neue Ansatzpunkte für die Genese dieses Leidens herauszufinden. Die vielen normalen oder negativen und teilweise einander widersprechenden Ergebnisse machten jedoch deutlich, daß man sich noch nicht auf der richtigen Spur befand. Den Angaben von CURSCHMANN (1936) folgend, bestimmte

man den Grundumsatz, die N-Ausscheidung, den Kreatininstoffwechsel, die Milchsäurekonzentration im Blut und schließlich den Mineralstoffwechsel. CURSCHMANN schloß sich bezüglich der Ätiologie noch 1936 der Meinung von OPPENHEIM an, indem er schrieb: "Man darf sich also vorstellen, daß diese Menschen infolge ihrer minderwertigen, zum Teil grob dysplastischen Anlage den Keim zu frühem Erlahmen und vorzeitigem Aufbrauch in sich tragen und ihnen - beim Einsetzen der noch unbekannten ätiologischen Noxe - wehrloser erliegen als andere gesunde Organismen." 1942 beschrieb CURSCHMANN noch einen ungewöhnlichen Fall von Myasthenie mit ausschließlichem Befall der unteren Extremitäten.

Seitdem LOEWI 1921 am Herzen den "Vagusstoff" Acetylcholin nachgewiesen hatte, und später DALE u. Mitarb. (1936) und viele andere Forscher sich der Erforschung der Nervenendplatte zuwandten, richtete sich auch bezüglich der Myasthenie das Augenmerk auf diese Stelle. Schon frühzeitig (OPPENHEIM) war die Ähnlichkeit der myasthenischen Lähmung mit einer Curarevergiftung aufgefallen, und besonders in Amerika war man bemüht, Analogien zur Myasthenie aufzudecken (HARVEY u. Mitarb. 1941). Auch die Überlegung von Mary WALKER (1934), einer Myastheniekranken Physostigmin und später Prostigmin zu verabreichen, beruhte auf der Vorstellung einer curareähnlichen Hemmung. Der Erfolg mit diesen Mitteln, der eine neue Ära in der Therapie und in der Erforschung der Myasthenie einleitete, veranlaßte M. WALKER (1938) und andere Forscher, curareähnliche Substanzen im Blut zu suchen. Bis heute ist es jedoch nicht gelungen, solche Stoffe zu identifizieren.

VIETS u. Mitarb. (1935) in Amerika verwendeten Prostigmin nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Klärung der Diagnose. Ihr Prostigmintest löste in der Praxis wegen seiner größeren Zuverlässigkeit und einfacheren Handhabung die elektrophysiologische Untersuchungsmethode auf die myasthenische Reaktion nach JOLLY ab. Durch das neuere Anticholinesterasemittel Tensilon (Edrophonium) konnten OSSERMAN u. Mitarb. (1952) den Prostigmintest von 45 auf 2 Minuten Dauer

verkürzen. Tensilon eignet sich nicht als Therapeutikum, da seine Wirkung nur etwa fünf Minuten anhält.

Im Jahre 1935 richtete VIETS am Massachusetts General Hospital, Boston, eine Zentrale für Myastheniekranken ein. Heute ist besonders bekannt das Mt. Sinai Hospital in New York, in dem nur Myastheniekranken betreut werden; angeschlossen ist eine medizinische Gesellschaft, die Myasthenia Gravis Foundation, Inc., die sich ausschließlich den Problemen der Myastheniekranken widmet.

Wegen seiner Nebenwirkungen und verhältnismäßig kurzen Wirkungsdauer ist man bemüht, Prostigmin durch andere Medikamente zu ersetzen. Als ebenbürtiges Mittel hat sich bisher eigentlich nur Pyridostigmin (Mestinon) bewährt (OSSERMAN u. Mitarb. 1955). Seine Wirkungsintensität ist zwar schwächer als die von Prostigmin, aber sie hält etwas länger an, und vor allem sind die toxischen Nebenwirkungen deutlich geringer, was vornehmlich bei langer Dauertherapie ins Gewicht fällt. Außerdem hilft Pyridostigmin in manchen Prostigmin-resistenten Fällen.

Im Jahre 1941 veröffentlichten BLALOCK u. Mitarb. ihren ersten Bericht über die Thymektomie als therapeutische Maßnahme bei Myastheniekranken. Seitdem wurde immer wieder über den Wert dieser Operation diskutiert. Die Neigung zu Spontanremissionen und unzulängliche Vergleichsmöglichkeiten mit konservativ behandelten Kranken erschwerten zunächst jede Beurteilung. Erst eine Aufteilung der Patienten nach vorhandenem oder fehlendem Thymustumor (KEYNES 1954) und nach Alter und Geschlecht (SCHWAB u. Mitarb. 1953) an einem zahlenmäßig ausreichenden Krankengut erlaubten Schlüsse zu ziehen aus den Erfolgen und Mißerfolgen der chirurgischen Behandlung. Dabei stellte sich heraus, daß die Thymektomie bisher die besten Erfolge im Hinblick auf eine vollständige Heilung des Leidens zu verzeichnen hat (KEYNES) und daß besonders junge Frauen bis zum 30. Lebensjahr und ohne Thymusgeschwulst bei chirurgischer Behandlung doppelte Überlebenschancen haben als bei rein medi-

kamentöser (SCHWAB u. Mitarb.).

Die große Schwierigkeit bestand bisher darin, daß gleichsam eine Gleichung mit drei Unbekannten zu lösen war, nämlich die Genese der Myasthenie, die normale Funktion des Thymus und die Mikrostruktur der Nervenendplatte. In den letzten vier Jahren sind in der Erforschung der Myasthenie neue vielversprechende Wege eingeschlagen worden. Die Arbeitshypothesen von BURNET (1959), SIMPSON (1960) und MILLER (1962) stützten sich auf die Annahme einer Autoantikörperreaktion, die auf einer immunologischen Entgleisung beruht, welche vom Thymus ausgeht und deren Reaktionsort die Nervenendplatte ist. Die vorläufigen experimentellen Ergebnisse aus der neuesten Zeit lassen hoffen, daß wir uns endgültig auf der richtigen Spur befinden.

II. K A P I T E L

P a t h o l o g i e

=====

Von Anfang an suchte man den Manifestationsort der myasthenischen Erkrankung im Zentralnervensystem. Dies ist nicht verwunderlich, wenn wir uns die Symptomatologie dieses Leidens vor Augen halten und mit anderen Nervenkrankheiten vergleichen. ERB (1879) hatte seine Vermutung über den Sitz der Erkrankung im Gehirn nicht kontrollieren können, da seine Patienten nach ihrer Entlassung bzw. ihrem Fortgang seiner weiteren Beobachtung entzogen waren. Umso mehr waren die anderen im ersten Kapitel erwähnten Forscher erstaunt, als sie keinerlei pathologische Veränderungen in Hirn und Hirnstamm fanden. Heute wissen wir, daß sich der Defekt an den Nervenendplatten auswirkt und in erster Linie physiologisch-chemisch zu erklären ist. Trotzdem kennen wir einige morphologische Substrate, die zwar sehr schwierig zu deuten sind, aber doch im Zusammenhang mit der Myasthenie auftreten.

Normale und pathologische Anatomie der Nervenenden

In den peripherischen Nerven haben die Neuriten außer der Markscheide noch eine weitere Umhüllung, die Schwannsche Scheide. Die Schwannschen Zellen bilden einen einheitlichen syncytialen Schlauch vom Austritt der Nervenfaser aus dem Zentralorgan bis zu ihrem Endorgan. Kurz vor seinem Eintritt in die Muskelfaser verliert der Neurit seine Markscheide. Die Schwannsche Plasmahülle dagegen reicht bis an das Plasma der sogenannten Sohlenplatte der Skelettmuskelfaser heran und die einzelnen Neurofibrillen zweigen sich in "Endbäumchen" auf, deren Areale als "motorische Endplatten" bezeichnet werden. Nach COERS (1955) bilden die meisten Axone ein einziges Endbäumchen, nur wenige zeigen eine Bifurkation und bilden somit zwei Endaufzweigungen. Diese können ein und dieselbe oder

auch zwei verschiedene Muskelfibrillen versorgen.

COERS fand weiterhin, daß pathologische Veränderungen quantitativ erfaßt werden können durch das Verhältnis der Zahl der motorischen Endplatten, die von einer gegebenen Menge von Endaufzweigungen versorgt werden, zu der Zahl der Endaufzweigungen. Er nennt dieses Verhältnis "Absolute Terminale Innervations-Rate" (ATIR); sie beträgt normalerweise im Durchschnitt 1,13 : 1. COERS u. Mitarb. (1959) untersuchten daraufhin Muskelpräparate von sechs Myastheniekranken. Die ATIR war in drei Fällen bedeutend erhöht. Die Autoren sprechen von "dystrophischen" motorischen Endplatten, die multiple Endbäumchen enthielten. "Die Endbäumchen, infolge eines Defektes der seitlichen Aufzweigung, sind in einer einzigen Richtung verlängert. Die neuroplasmatischen Verbreiterungen der Endaxone sind manchmal unnormal verlängert und haben die Tendenz zu verschmelzen." Diese Anomalie bezeichnen sie als "dysplastisch". Die Autoren unterscheiden nach ihren Befunden zwei nosologische Gruppen, eine mit der charakteristischen myoneuralen Synapsenmißbildung, den "dysplastischen motorischen Endplatten" und eine ohne diese pathologischen Veränderungen. Das Muskelgewebe selbst sei in drei Fällen normal bis annähernd normal und in drei Fällen verschieden stark dystrophisch gewesen. BICKERSTAFF u. Mitarb. (1960) untersuchten sieben mit Methylenblau und histochemischer Cholinesterasefärbung angefertigte Präparate von Myasthenikermuskeln. Diese Autoren äußern ebenfalls die Ansicht, daß die Verlängerung des Endplattenapparates und die Vervielfältigung der Achsenzylinder für die Myasthenie charakteristisch zu sein scheinen, jedoch in einigen Fällen, besonders denjenigen mit kurzer Krankheitsgeschichte, fehlten. Bei diesen seien keinerlei entzündliche oder degenerative Veränderungen im nicht-neuralen Gewebe auszumachen, wogegen im Zusammenhang mit den vergrößerten Synapsenarealen auch Lymphorrhagien und degenerative Veränderungen in den Muskelfasern vorkämen.

Entzündlich-degenerative Veränderungen in der
Skelettmuskulatur von Myastheniepatienten

Häufig, d. h. bei über 50 % aller Myastheniekranken, lassen sich sog. Lymphorrhagien finden, wie sie als erster WEIGERT (1901) beschrieben hat: "An vielen Stellen des Perimysium externum und internum, hier und da in schmalen Zügen zwischen die Muskelfasern selbst eindringend, sah man verbunden mit (mikroskopisch) freien Blutmassen reichliche Zellanhäufungen, die den in der Thymusgeschwulst geschilderten glichen. ... Die Muskelfasern selbst zeigten eine schöne Querstreifung, nur hier und da waren vereinzelte Faserstücke, die in die eingelagerten Zellmassen hineinragten, ohne solche." WEIGERT faßte diese Zellinfiltrationen als Muskelmetastasen eines Thymustumors auf, was jedoch unrichtig ist. Unter anderem fanden GOLDFLAM (1902), BUZZARD (1905), MATHIAS (1920), MARBURG (1931) und AUERBACH (1930) neben diesen Lymphorrhagien myositische und degenerative Veränderungen an den Muskelfasern mit teilweiseem Verlust der Querstreifung in den Herden, Auflockerungen im Faserverband, bindegewebigen Wucherungen und Färbbarkeitsunterschieden. In neuerer Zeit untersuchte RUSSELL (1953) sehr genau die verschiedenen Muskelaaffektionen, die in Zusammenhang mit der Myasthenie vorkommen. Vier von acht post mortem studierten Fällen hatten einen Thymustumor. RUSSELL unterscheidet dreierlei Muskelaaffektionen: Typ I, die akute Nekrose. Sie beginnt mit einer eosinophilen Schwellung. Die Muskelfasern verlieren ihre Querstreifung und zerfallen im fortgeschrittenen Stadium innerhalb der Sarkomlemmscheide in Schollen. Das entzündliche Exsudat enthält Lymphocyten, Plasmazellen, polymorphkernige Leukocyten und Makrophagen, welche die Bruchstücke beseitigen. Die Befunde können sehr verschieden stark ausgeprägt sein und einmal schon bei schwacher, ein andermal erst bei starker Vergrößerung zu erkennen sein, dann wenn nur einzelne Fasern isoliert befallen sind. Diesen Befund konnte sie in sechs Fällen nachweisen. Typ II betrifft die Lymphorrhagien. Sie wurden in allen acht

Fällen beobachtet. Es handelt sich um Lymphocytenanhäufungen, wie sie von WEIGERT beschrieben wurden. Nach RUSSELL soll zu Beginn die einzelne Muskelfaser atrophisch werden und ihre Querstreifung verlieren. Die Kerne der Sarkolemmzellen sollen sich vergrößern und eine mehr zentrale Stellung innerhalb der Faser einnehmen. Typ III betrachtet die Autorin als einfache Muskelatrophie ohne Verlust der Querstreifung und ohne entzündliche Reaktion. Alle drei Typen können gleichzeitig oder isoliert vorkommen und lassen keine Abhängigkeit von vorhandenen oder fehlenden Thymustumoren erkennen. Auffällig stark war die quergestreifte Zungen- und Schlundmuskulatur betroffen, wohingegen die glatte Muskulatur völlig verschont war. Im Hinblick auf die klinisch zu beobachtenden Ausfallerscheinungen spricht sie den Muskelaaffektionen eine bedeutende Rolle zu, lehnt diese aber als diagnostisches Moment für die Myasthenie ab.

FENICHEL u. Mitarb. (1963) untersuchten Präparate von 37 Myastheniepatienten und kommen ebenfalls zu dem Schluß, daß die Muskelveränderungen nicht spezifischer Art sind; diese begannen mit einer entzündlichen Reaktion, die bei längerem Bestehen der myasthenischen Symptome in degenerative Veränderungen der Nervenenden und Muskelfasern übergehe.

Sicher ist, daß verschiedene Läsionen der quergestreiften Muskulatur in Zusammenhang mit der Myasthenie vorkommen. Zwischen der Häufigkeit oder der Lokalisation von Lymphorrhagien und den von der myasthenischen Lähmung am stärksten betroffenen Muskeln ist aber keine direkte Abhängigkeit festzustellen. Bedeutsam ist, daß Lymphorrhagien auch bei anderen Erkrankungen auftreten, so z. B. beim Morbus Basedow, Morbus Addison und rheumatoider Arthritis.

Befunde an der Herzmuskulatur

Da der Herzmuskel eine Zwischenstellung zwischen der Skelet- und der glatten Muskulatur einnimmt, interessiert die Frage,

ob auch an diesem Organ anatomisch-pathologische Befunde festgestellt wurden. Im allgemeinen ist bei den Sektionen besonders die mikroskopische Untersuchung des Herzens sehr vernachlässigt worden. OSSERMAN (1958) berichtet, daß Myocardschäden von MENDELOW u. Mitarb. (1954) hauptsächlich bei gleichzeitig vorhandenem Thymustumor beobachtet wurden. Auffallend waren die gleichartigen und gleichstarken Schäden in Myocard und Skelettmuskulatur. BREM u. Mitarb. (1934) hätten von Nekrosen, Zenkers wachsiger Degeneration und von akuten und chronischen entzündlichen Reaktionen gesprochen. Diese Befunde stimmen mit denen von RUSSELL überein. Sie fand in drei Fällen Schädigungen vom Typ I.

Möglicherweise bestehen ähnliche Übertragungsdefekte an den parasympathischen Nervenenden im Herzen wie an den motorischen Endplatten der Skelettmuskelfasern. Dies würde bedeuten, daß die vom Vagus gesteuerte Schonung des Herzens ausfiele und die Anpassungsfähigkeit an Mehrleistungen herabgesetzt wäre.

Allgemeine Vorbemerkungen über den Thymus

Der Thymus spielt beim myasthenischen Leiden eine bedeutende Rolle. Es ist jedoch noch nicht genau bekannt, auf welche Weise er zur Wirkung kommt, ebenso wie überhaupt die Funktion dieses Organs im Körper noch sehr unklar ist. Erst in den letzten Jahren sind hier einige Fortschritte zu verzeichnen. Einleitend seien einige Bemerkungen über die Histogenese, die normalen Veränderungen im Laufe des Lebens, die Histologie und die Funktion des Thymus angeführt, wie sie bisheriger Lehrmeinung (WALLRAFF, 1953) entsprechen.

Der Thymus entwickelt sich aus dem Entoderm der dritten Kiementaschen als schlauchförmige Epithelsäckchen, die wenig später zu einem soliden Zellhaufen verschmelzen und von embryonalem Bindegewebe umgeben werden. Dieses bildet um die epitheliale Anlage eine Kapsel, von der feine Blutkapillaren nach innen sprossen. Gleichzeitig entstehen in der Kapsel und in den Endothelien der Thymusgefäße echte Lymphocyten,

die in den Epithelkörper hineinwandern und dann "Thymocyten" genannt werden. Diese eigenbeweglichen Zellen vermehren sich sehr zahlreich und füllen die Maschenräume des von der epithelialen Anlage gebildeten Syncytium, wodurch der Thymus zum "lympho-epithelialen" Organ wird. Das Thymusgewebe hat also einen meso- und einen entodermalen Ursprung. Da sich die Lymphocyten vorwiegend im Randgebiet ansammeln, kann man ein lymphocytenarmes Mark von einer lymphocytenreichen Rinde unterscheiden. - Schon im dritten Fetalmonat enthält das Thymusmark die typischen "Hassallschen Körperchen", die sich aus mehreren Reticulumzellen entwickeln, indem sich eine oder mehrere zu einer amorphen Masse verwandeln, die zwiebelschalenähnlich von einigen anderen Reticulumzellen umgeben wird. Von einem bestimmten Entwicklungsstadium an hyalinisieren diese Zellen und können im Alter teilweise verkalken.

Im Laufe des Lebens macht der Thymus einen großen Wandlungsprozeß durch. Zur Zeit der Geburt ist der Thymus im Vergleich zu den anderen Organen relativ am größten, während er sein absolut höchstes Gewicht um das zehnte Lebensjahr erreicht. Von der Pubertät an bis ins hohe Alter unterliegt das Organ einer physiologischen Involution; diese geht einher mit einer Gewebeumwandlung. Das Parenchym wird mehr und mehr durch Binde- und Fettgewebe ersetzt und die Rinde verarmt an Lymphocyten. Neben der physiologischen ist auch eine sich schnell entwickelnde "accidentelle" Involution bekannt, die bei Infektionskrankheiten, zehrenden Krankheiten und Hungerzuständen zu beobachten ist. Sie ist charakterisiert durch eine enorme Auswanderung von Thymocyten.

Bisher konnte noch nicht geklärt werden, welche Wechselbeziehungen zwischen den mesodermalen Lymphocyten und den entodermalen Reticulumzellen bestehen. Neuerdings hat AUERBACH (1961) in einer Reihe von Experimenten festgestellt, daß Thymusepithel von Mäusen in der Lage ist, während der frühembryonalen Entwicklung lymphoide Zellen zu bilden, und daß der Beitrag lymphoider Zellen aus dem Thymusmesoderm und anderem Mesenchymgewebe im Anfangsstadium der Thymusmorphogenese unbedeu-

tend ist. Der Autor verwendete Thymusanlagen von zwölf Tage alten Mausembryonen, trennte sie mit Hilfe von Trypsin in ihre epithelialen und mesenchymalen Anteile und benutzte diese und andere embryonale Mesenchymgewebe zu Transplantationen in die vordere Augenkammer erwachsener Mäuse und zu Gewebezüchtungen in vitro. In der Auswertung schreibt AUERBACH den einzelnen Komponenten folgende Rollen zu: Mesenchym von verschiedenen Organen kann als Induktor für das Wachstum und die Lobulation der epithelialen Thymusanlage dienen. Ohne Mesenchymkomponente schreitet die Morphogenese nicht fort. Das Thymusepithel kann während der Entwicklung des Organes lymphoide Zellen bilden, unabhängig von Mesenchymgewebe oder einem Wirtsorganismus. Schließlich bemerkt der Autor, zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheine es kaum noch gerechtfertigt anzunehmen, daß es nur einen Lymphocytentyp gibt oder nur eine Funktion für "lymphoide" Zellen.

Desgleichen kommen CSABA u. Mitarb. (1962) in ihrem Beitrag über die funktionelle Einheit des "lymphatischen Systems" zu der Ansicht, daß das sog. lymphatische System aus morphologisch ähnlichen, funktionell aber verschiedenen Organen besteht. Der Thymus sei hauptsächlich bei Zuständen beteiligt, in denen die Beziehungen zwischen den Geweben gestört sind: er produziere saure Mucopolysaccharide und Mastzellen. Der Milz komme hinsichtlich der Gewebeimmunität eine bedeutende Aufgabe zu, indem sie Immunstoffe und Plasmazellen produziere.

Merkwürdige Beobachtungen machte KLUG (1962) in den Thymen junger Ratten, besonders bei bestrahlten und zugleich adrenaletomierten Tieren. Er fand im Plasma von Reticulumzellen stark basophile Rundzellen, deren Größe und Form weitgehend mit den reifen Lymphocyten im Thymus übereinstimmten, die sich aber durch eine stärkere Basophilie ihres exzentrisch gelegenen Kernes von jenen unterschieden. Der Autor nimmt an, daß die intracytoplasmatischen Zellen in der Entwicklung befindliche Lymphocyten waren. Dafür sprächen die Morphogenese der Mitochondrien und die Ultrastruktur des Kernes, die auf

eine starke Aktivität schließen ließen. KLUG verweist auf die Hypothese von TROWELL (1957), wonach solche Reticulumzellen, welche Lymphocyten phagocytieren, sich selbst zu diesen Zellen umwandeln.

Thymusveränderungen in Zusammenhang mit Myasthenia gravis

Infolge von Obduktionsbefunden und therapeutischen Erfolgen nach Thymektomien wird die Myasthenie mit Thymushyperplasien und Thymustumoren in ursächlichen Zusammenhang gebracht. In einer ersten statistischen Zusammenstellung erfaßte BELL (1917) 56 Fälle, davon hatten 27 ein unnormales Thymusgewebe. Eine weitere Spezifizierung ergab 10 echte Tumoren und 17 "hyperplastische" oder "nicht involutierte" Thymen. Weitere Myasthenie-Fälle mit Thymusveränderungen sammelten u. a. BLALOCK u. Mitarb. (1939) und NORRIS (1936, 1937). Gestützt auf die Angaben von CASTLEMAN (1955) und EFFLER u. Mitarb. (1956) kommt MENDELOW (1958) zu der Feststellung, es sei heute allgemein anerkannt, daß ungefähr 15 % aller Myastheniekranken einen Thymustumor und weitere 65 % irgendwelche histologische Besonderheiten im Thymusgewebe haben. Die Untersuchungen von HAMMAR (1936) zeigten, daß schon normalerweise das Thymusgewicht in weiten Grenzen schwankt; deshalb sind Angaben, die allein auf diesem Kriterium beruhen, sehr unzuverlässig. Das auffallendste Merkmal im Thymus bei der Myasthenie ist die lymphoide Hyperplasie, d. h. die Neubildung von Keimzentren im Übermaß. Sowohl das Mark als auch die Rinde sind manchmal geradezu überschwemmt von Lymphocyten. Auch im Mark bilden sich Keimzentren. In der Mitte dieser Sekundärfollikel liegen größere Lymphocyten als am Rande, wo sie dichter angeordnet sind; deshalb erscheinen die Zentren heller. Entsprechend der Vermehrung des lymphatischen Gewebes unterliegt der Thymus viel weniger der Involution als normalerweise, man spricht daher auch von einem "Thymus persistens".

Von diesen hyperplastischen Thymen streng zu unterscheiden sind die echten benignen oder malignen Neoplasmen, von denen

nach SEYBOLD u. Mitarb. (1950) ungefähr 70 % mit Myasthenie vergesellschaftet sind, und zwar vornehmlich die kleineren. Allerdings berichteten HASNER u. Mitarb. (1963), daß von 42 Patienten mit Thymustumor nur fünf myasthenische Symptome aufwiesen, darunter waren drei maligne und zwei benigne Tumoren.

Einen guten Überblick über die verschiedenen Thymusgeschwülste in Zusammenhang mit der Myasthenie vermittelt der Beitrag von MENDELOW in OSSERMANS Monographie (1958), dem ich hier folge. Die meisten Tumoren sind solide und charakterisiert durch eine derbe bindegewebige Kapsel, von der starke Septen ausgehen, die das Parenchym in Lobuli unterteilen. Wird das innere Gewebe stark nekrotisch und schmilzt ein, so entstehen zuweilen rein cystische Gebilde. Wenn das Bindegewebe verkalkt, läßt sich der Thymustumor u. U. röntgenologisch darstellen. Verkalkungen sind nach den Funden im Mount Sinai Hospital, New York, kein sicheres Zeichen für die Gutartigkeit eines Tumors, sie kommen auch bei malignen Geschwülsten vor. Überhaupt ist die Unterscheidung von benignen und malignen Thymustumoren äußerst schwierig, da eigentlich keine histologischen Kriterien bekannt sind und die Malignome merkwürdigerweise geringe Tendenzen zeigen, über Lymph- und Blutgefäße in Gebiete außerhalb der Brusthöhle zu metastasieren, sondern eher infiltrierend die Nachbarorgane wie Lunge, Pericard und die großen Gefäße des Mediastinum angreifen. Hierin besteht der Unterschied zu den anderen Tumoren dieser Region wie z. B. der Lymphosarkome oder der Lymphogranulomatose, die Tendenzen zur Generalisierung aufweisen. Im übrigen muß man sich in der Beurteilung der Malignität eines Thymustumors auf die klinischen Zeichen, den Befund bei der Operation und den späteren Krankheitsverlauf stützen.

Mikroskopisch lassen sich die Tumoren nach CASTLEMAN u. Mitarb. (1949) in drei Gruppen unterteilen, und zwar nach dem Verhältnis von Lymphocyten und Reticulocyten zu einander. Im I. Typ beherrschen die epithelialen Zellen das Bild. In der Umgebung

der Kapillaren nehmen sie länglich-ovale Gestalt an und ordnen sich radiär um die Gefäße. Die wenigen Lymphocyten sind in kleinen Gruppen und Reihen meist direkt an den Gefäßwänden gelegen. - Das entgegengesetzte Bild bieten die Tumoren von überwiegend lymphocytärem Charakter, dem II. Typ. Reticulocyten sind nur vereinzelt und als versprengte Haufen in der Masse der Sekundärfollikel zu erkennen. Selten ist ein Hassallsches Körperchen auszumachen. - Eine Zwischenstellung nimmt der III. Typ ein, in dem Lymphocyten und Reticulocyten ziemlich gleichstark vertreten sind. Manche Tumoren enthalten alle drei Sorten in den verschiedenen Lobuli nebeneinander. Gelegentlich ist das ursprüngliche Thymusgewebe in cystisch degenerierten Geschwülsten nur noch vereinzelt in der Kapselwand oder auch gar nicht mehr zu erkennen.

III. K A P I T E L

P h y s i o l o g i e

=====

Ultramikroskopische Anatomie und Physiologie der Nervenendorgane

Im Hinblick auf die Ätiologie der Myasthenie stehen zwei Organe im Mittelpunkt des Interesses und der Erforschung, einerseits der Thymus und andererseits die motorische Nervenendplatte.

Unter dem Lichtmikroskop lassen sich zwei Sorten von motorischen Endorganen ausmachen: die Endtrauben und die Endplatten. Die motorischen Endtrauben gehen aus den markarmen Nervenfasern hervor, die zum Gamma-System gehören; ihre Funktionsweise ist noch weitgehend ungeklärt. Nach HÄGGQUIST (1958) fungiert an den Endtrauben neben Acetylcholin (ACh) auch Butyrylcholin als Überträgerstoff. - Theoretisch wäre denkbar, daß über die Muskelspindeln durch Modulation des Tonus der Muskelfasern eine Schwellenwerterhöhung zustandekommt, für deren Überwindung bis zur Muskelaktion eine höhere Acetylcholinmenge notwendig ist. Ob dieses System bei der Myasthenie eine Rolle spielt, ist noch nicht untersucht worden.

Die motorische Nervenendplatte ist in unserem Zusammenhang von größerer Bedeutung. Entsprechend der klassischen Darstellung tritt der Neurit nach Verlust der Markscheide durch das Sarkolemm in die Muskelfaser ein und bildet im Sarkoplasma ein feines "periterminales Netzwerk", das auch als "Endbäumchen" bekannt ist. Die Stelle des Axoneintrittes in die Muskelfaser wird als "Sohlenplatte" bezeichnet, da unter dem Lichtmikroskop das Plasma der Schwannschen Scheide ebenso wie das Axoplasma direkt in das Sarkoplasma zu münden scheinen. Elektronenoptische Aufnahmen (ROBERTSON 1956, LEHRER 1958, DE HARVEN u. Mitarb. 1959) haben jedoch gezeigt, daß hier kein konti-

nuierlicher Übergang besteht, sondern wie bei allen Synapsen eine äußerst schmale, aber kompliziert aufgebaute Grenzzone vorhanden ist. Die neuro-muskuläre Synapse besteht nach LEH-RER aus der präsynaptischen Membran des axonalen Endfortsatzes, dann einem feinen Spalt, dem sog. subneuronalen Raum, und schließlich der postsynaptischen Sarkolemmmembran. Das Untersuchungsmaterial stammte von Mäusen. Das Endaxon liegt in einer Rinne versenkt, die vom Sarkoplasma gebildet wird. Die Sarkolemmmembran ist gegenüber der Axonmembran in hohe Falten aufgeworfen, d. h. ihre Oberfläche ist besonders groß. Diese lamelläre Struktur haben COUTEAUX u. Mitarb. (1953) schon mit der modifizierten histochemischen Methode nach KOELLE u. Mitarb. (1949) sichtbar machen können. Sie nannten die Faltenzone "subneuronalen Apparat". ROBERTSON deutet das elektronenoptische Bild der Grenzzone etwas anders. Er untersuchte die Nervenendplatten von Anolis und ist der Ansicht, daß die neuro-muskuläre Membran aus fünf Schichten zusammengesetzt ist; die mittlere besteht aus einer amorphen Substanz und stammt wahrscheinlich vom Schwannschen Plasma ab. ZACKS u. Mitarb. (1961) halten es für möglich, daß an dieser strategisch wichtigen Stelle die Cholinesterase (ChE) aufgebaut wird, die dann beiderseits perfundieren kann.

In den Ausläufern der Endaxone sind keine Fibrillen mehr vorhanden. Das Plasma enthält aber eine Vielzahl von etwa 300 - 500 Å großen Granula, die sog. Vesikel (DE ROBERTIS u. Mitarb. 1954, ROBERTSON 1956). Elektrophysiologische Untersuchungen von FATT u. Mitarb. (1952) und von DEL CASTILLIO u. Mitarb. (1954a) sprechen dafür, daß die präsynaptischen Bläschen ACh enthalten. Die Autoren konnten mit Mikroelektroden sog. Endplatten - Miniaturpotentiale registrieren, die Amplituden von ungefähr 0,5 - 1 mV erreichten. Die Miniaturpotentiale treten konstant und spontan in unregelmäßigen Abständen mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1 sec auf. Dieser Sachverhalt läßt sich gut mit der Annahme erklären, daß die Vesikel im Plasma der Endaxone ACh enthalten, welches durch Platzen der Vesikel in Quanten freigesetzt wird. Nach KATZ (1962)

wird die Frequenz der Miniaturpotentiale gänzlich von den Bedingungen der präsynaptischen Membran bestimmt - wie es der spezifischen Synapsenfunktion entspricht - nämlich vom Membranpotential der Nervenenden. Die Amplituden dagegen werden von den Eigenschaften des postsynaptischen Elementes bestimmt, z. B. von der ChE-Aktivität. Auf welche Weise die Miniaturpotentiale ausgelöst werden und wie ihre Frequenz gesteuert wird, ist noch unbekannt; aber die Tatsache, daß sie vorhanden sind, beweist, daß die Nervenendplatten auch ohne Nervenimpuls ständig aktiv sind.

Die Summe der Miniaturpotentiale ergibt das Endplattenpotential (EPP) der motorischen Nervenendplatte. Wenn eine Erregung an der Nervenendplatte eintrifft, so steigt das EPP bis zu einem kritischen Wert von ungefähr -45 mV an, ohne daß die Erregung auf die Muskelzelle fortgeleitet wird, d. h. die Erregung bleibt lokalisiert. Wird dagegen durch einen Nervenimpuls soviel ACh frei, daß der kritische Schwellenwert überschritten wird, so kommt es über die Depolarisierung zur kurzzeitigen Umpolung der Muskelzellmembran, d. h. das lokale Erregungspotential wird fortgeleitet, indem die Permeabilität für Na- und K-Ionen erhöht wird und dadurch das Muskelaktionspotential auslöst. Das Aktionspotential gehorcht dem Alles-oder-Nichts-Gesetz und läuft als Depolarisationswelle an der Muskelmembran entlang. Den Vorgang der lokalen und fortgeleiteten Erregung konnten DEL CASTILLIO u. Mitarb. (1955a) sehr schön demonstrieren, indem sie ACh elektrophoretisch direkt der Nervenendplatte eines Froschmuskels zuführten.

Bleibt noch die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des ACh an der Endplattenmembran. Wie kommt es zur Erhöhung der Ionenpermeabilität? Die Hypothesen, die hierüber aufgestellt wurden, konnten bisher noch nicht bestätigt werden. DEL CASTILLIO u. Mitarb. (1957a) nehmen an, daß die Vesikel an ihrer Oberfläche bestimmte Schlüsselstellen tragen und daß in der Membran des Endaxons entsprechende Reaktionsorte vorhanden sind. Jedesmal, wenn die reaktiven Stellen von Vesikeloberfläche und Membran zusammentreffen, werden beide Trennwände durch-

lässig, so daß der Vesikelinhalt direkt in den synaptischen Spalt gelangen kann. Die Kollisionsrate wird hoch veranschlagt. Die Theorie erklärt einmal, wie das in den Vesikeln gespeicherte ACh gleichzeitig zwei Membranschranken durchdringen kann, und zweitens erfordert der elektrochemische Ablauf nach Eintreffen des Nervenimpulses keine sofortige Änderung im Cytoplasma, sondern nur eine erhöhte Aktivität der Axonmembran; d. h. der Impuls muß mehr ACh-Pakete freimachen. Diese Sekretionsrate ist nach DEL CASTILLIO u. Mitarb. (1954b) und nach LILEY (1956b) in hohem Maße abhängig von der Ca-Ionen-Konzentration im extrazellulären Raum und wird durch Mg-Ionen antagonistisch beeinflusst (DEL CASTILLIO u. Mitarb. 1954, JENKINSON 1957). Die weitere Lösung der Probleme an der Nervenendplatte hängt von der Aufklärung der chemischen Struktur der Membran ab. NACHMANSOHN (1960) nimmt an, daß ACh in der Speicherform an ein Protein gebunden ist und nach Freisetzung mit einem Aktionsprotein in der Membran einen Komplex bildet. Die Permeabilitäts-erhöhung hängt wahrscheinlich mit einer Änderung der Tertiärstruktur zusammen.

Bisher wurden vorwiegend die Vorgänge an der präsynaptischen Membran behandelt. Postsynaptisch ist vor allem die ChE-Aktivität von Bedeutung. Mit Acetylthiocholin hatten COUTEAUX u. Mitarb. (1953) den Sitz der ACh-Esterase gekennzeichnet und gleichzeitig damit die lamelläre Struktur des subneuronalen Apparates dargestellt. ZACKS u. Mitarb. (1961) verwendeten Bleisulfid-Niederschläge zur genaueren Lokalisation der AChE. Sie fanden sie vorwiegend in den primären und sekundären Synapsenspalten und in den Mitochondrien des Endaxons. Der Entstehungsort der AChE ist weiterhin ungeklärt. Zur näheren Information sei auf die ausführliche Diskussion der genannten Autoren verwiesen.

Die AChE hat die Aufgabe, ACh in Acetat und Cholin zu spalten, und damit die Erhöhung der Membranpermeabilität wieder rückgängig zu machen. Andernfalls würde die Membran durch die ACh-Aktivität depolarisiert bleiben und wäre für weitere Erregungen nicht mehr ansprechbar. Die auf- und abbauenden Erregungs-

vorgänge an den Nervenendplatten laufen mit hohen Geschwindigkeiten ab. Die Wechselzahl des Enzyms AChE ist so hoch, daß jedes Enzymmolekül pro Millisekunde 300 Moleküle ACh spalten kann. Nach Berechnungen von NACHMANSOHN (1945) ist in einer Endplatte genügend AChE vorhanden, um $1,6 \cdot 10^9$ Moleküle ACh pro msec zu hydrolysieren (zitiert nach KUTSCHA, 1963).

WILSON (1960) hat das ACh und ähnlich gebaute Moleküle bezüglich ihrer Wirkungsspezifität an der Nervenendplatte besprochen. Er geht davon aus, daß das ACh-Molekül klein ist und deshalb nur wenige Merkmale trägt, die zu einer Proteinbindung beitragen können; d. h. alle Proteine, die spezifisch mit ACh reagieren, müssen dieselben Bindungsmerkmale benutzen.

Wenn man die Bindungsenergien und die Entropien des Enzym-Substrat-Komplexes der AChE mit der fortlaufend weiter methylierten Amingruppe von β -amino-äthyl-azetat bis zum ACh vergleicht, so stellt man fest, daß die Bindungsenergie bis zum β -dimethyl-amino-äthyl-azetat sinkt und die Entropie langsam ansteigt. Beim ACh aber gibt es einen großen Sprung; die Bindungsenergie ist sehr viel schwächer, dafür aber die Entropie um ein Vielfaches höher. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß zwischen den ersten drei Enzym-Substrat-Verbindungen und der letzten ein qualitativer Unterschied besteht.

An der Rezeptormembran sind einfache quartäre Ammonium-Ionen 100mal schwächer wirksam als ACh. Cholin ist noch viel weniger aktiv als die Ammonium-Ionen. Lipoidlösliche quartäre Amine depolarisieren leitende Membranen in gleicher Weise wie einfache quartäre Ammonium-Ionen. Diese Tatsache stimmt überein mit der Rolle, die ACh bei der Erregungsübertragung spielt.

Entsprechend dem Molekülaufbau von ACh muß die AChE zwei Bezugsgruppen aufweisen, nämlich eine anionische, an der sich die eine Methylgruppe des quartären Amin orientiert, und eine basische Gruppe mit einem freien Elektronenpaar, welche eine kovalente Bindung eingehen kann. Vergleicht man schließlich

Äthylazetat mit ACh, so ergibt sich eine unterschiedliche Bindungskraft von ungefähr 1 : 1500. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß der anionische Ort der AChE spezifisch auf Substrate reagiert, welche eine passend lokalisierte quartäre Ammoniumfunktion tragen.

Zur vollständigen Restitution des Erregungsablaufes an der Nervenendplatte ist der Wiederaufbau von ACh aus den Hydrolysebruchstücken Azetat und Cholin notwendig. Diesen Vorgang beschleunigt das Enzym Cholinacetylase.

Pathophysiologie der Myasthenie und verschiedene

Blocktheorien

Das für die Myastheniekranken wichtigste und am häufigsten verwendete Medikament Prostigmin (Neostigmin) ist eine Substanz, welche die hydrolysierende Wirkung der AChE aufhebt; d. h. ACh wird an den Nervenendplatten verzögert abgebaut und deshalb reichert es sich an. Die antagonistische Wirkung von Prostigmin gegenüber dem Muskelrelaxans Curare ist bekannt. Sie beruht nach heutigen Vorstellungen darauf, daß die durch den gehemmten Abbau vermehrt vorhandenen ACh-Moleküle entsprechend dem Massenwirkungsgesetz die Curare-Moleküle wieder verdrängen, welche die Reaktionsorte an der Übertragungsmembran besetzt halten.

Der Hemmungsmechanismus bei der Myasthenie ist noch nicht bekannt. Verschiedene Blocktheorien stehen zur Diskussion. Immer wieder wird auf die Ähnlichkeit der myasthenischen Lähmung mit einer partiellen Curarisierung hingewiesen. HARVEY u. Mitarb. (1941) stellten u. a. folgende gemeinsame Merkmale zusammen:

- a) Die gleiche Reihenfolge der von der Schwäche befallenen Muskeln, zunächst der von den Hirnnerven versorgten Muskeln und später die Beteiligung der Extremitäten, des Rumpfes und der Atemmuskulatur.
- b) Die Reduktion der Schwäche und des neuromuskulären Blocks durch Prostigmin.

- c) Keine Faszikulationen nach Prostigmingaben wie bei Gesunden.
- d) Herabgesetzte Muskelaktionspotentiale und fortschreitender Abfall derselben durch eine Folge von elektrischen Reizen (Tetanus).
- e) Verschlechterung des myasthenischen und des Curare-Effektes durch Chinin und Prokain.

Im Gegensatz zu dieser "außerordentlichen Ähnlichkeit zwischen der Myasthenia gravis und der partiellen Curarisierung" wie HARVEY ausführt, seien die Reaktionen auf intra-arterielle Injektionen von ACh unterschiedlich. Der myasthenische Muskel sei höchst empfindlich für ACh, wogegen der partiell curarisierte Muskel unempfindlicher als der normale sei.

Zum Vergleich seien die verschiedenen theoretisch denkbaren Blockarten aufgezählt:

1. Der kompetitive Block:

Er kommt zustande durch Konkurrenz einer Substanz mit dem Überträgerstoff ACh am Reaktionsort der Membran. Die Depolarisierung wird gehemmt, das Ruhepotential bleibt unverändert. Der Block ist reversibel durch ACh oder Anti-Cholinesterase-Mittel. Prototyp ist der Curare-Block.

2. Der Freisetzungsblock:

Der Überträgerstoff ACh wird an den Endaxonen in nur ungenügender Menge freigesetzt. Beispiele hierfür sind die Botulinusintoxikation und die hochgradige Hypocalzämie.

3. Der Reaktionsblock:

- a) Der Überträgerstoff ACh wird zwar in normaler Weise freigesetzt, aber der Reaktionsort ist zerstört und damit für das ACh unempfindlich.
- b) Die ACh-Synthese ist defekt, so daß abgewandelte Molekülformen entstehen, welche eine exakte Impulsübertragung nicht gewährleisten.

4. Der Hydrolysierungsblock:

Durch zu hohe ChE-Konzentrationen an den Nervenendplatten wird der Überträgerstoff ACh extrem schnell abgebaut.

5. Der cholinergische oder Depolarisationsblock:

Dieser kommt zustande durch ein Überangebot von ACh,

a) durch direkte ACh-Zufuhr

b) durch Anti-Cholinesterase-Mittel. (Cave Überdosierung bei Myastheniepatienten!)

GROB u. Mitarb. (1956) und GROB (1961) haben bezüglich der Wirkungen von ACh folgende Beobachtungen gemacht: Wird der physiologische Überträgerstoff ACh in unphysiologischen Mengen intra-arteriell zugeführt und dabei durch indirekte Reizung eine Muskelkontraktion ausgelöst, so tritt sowohl beim normalen als auch beim myasthenischen Muskel eine Senkung der Aktionspotentiale ein. Die Depression läßt zwei Phasen erkennen, woraus sich zwei Blockmechanismen ableiten lassen. Die erste Phase dauert nur einige Sekunden, dann folgt ein kurzes Erholungsintervall, während dessen sich das Membranpotential langsam wieder aufbaut, und schließlich zeigt die Potentialkurve einen zweiten Amplitudenabfall, der eine halbe bis ganze Stunde bestehen bleibt. Werden während dieser zweiten Phase weitere ACh-Mengen appliziert, so wirken sie normalerweise im Sinne einer Verstärkung des Blockes, d. h. die Aktionspotentiale werden weiter herabgedrückt. Bei den meisten Myastheniepatienten dagegen wird der späte Block durch eine zusätzliche Injektionen von ACh oder Anti-ChE-Mitteln aufgehoben, und ein Abfall der Aktionspotentiale wird verhindert.

Viele Forscher haben nach einer curareartigen Substanz im Blut von Myastheniekranken gefahndet. Mary WALKER (1938) hatte erstmals den Versuch unternommen, durch aktive Muskelarbeit einer abgebundenen Extremität diesen hypothetischen Hemmungsstoff anzureichern, da doch die muskuläre Schwäche mit wenigen Bewegungen immer ausgeprägter wird. Tatsächlich konnte sie nach Lösung der Stauung beobachten, wie die Augenlider herabsanken, die vor dem Versuch eine normale Stellung innehatten, d. h.

Muskeln, die gar nicht an der Arbeit beteiligt waren, zeigten vorübergehend Schwächeerscheinungen. Dieses Ergebnis konnte von anderen Forschern nicht in allen Fällen erzielt werden. GROSSE-BROCKHOFF u. Mitarb. (1950) wiesen darauf hin, daß bei dem einen ihrer vier derartig untersuchten Patienten zwar äußerlich nichts Auffälliges zu bemerken war, aber die elektrische Untersuchung Schwächezeichen erkennen ließ. Bei einem Kranken dagegen, dessen Thymus bestrahlt worden war und der als klinisch gesund angesehen wurde, waren keine solchen Zeichen nachweisbar.

STRUPPLER (1953) kombinierte den Drosselungsversuch mit elektromyographischen Untersuchungen. In seinem Bericht heißt es, "während nämlich das Mechanogramm noch keine Änderung erkennen läßt, sinkt das Aktionspotential entfernt liegender und von der Drosselung nicht betroffener Muskeln nach indirektem Reiz bereits ab". Der Kurvenabfall zeigte verschiedene Grade, je nach der Konzentration des Hemmkörpers. War die Hemmung schwach ausgeprägt, so war das diphasische Spitzenpotential nur gering abgefallen, während bei höheren Konzentrationen das Endplattenpotential den kritischen Schwellenwert nicht erreichte und damit die Erregung lokal und die Kurve monophasisch blieb. In weiteren Experimenten konnte STRUPPLER (1955) den im Drosselungsversuch angereicherten Hemmkörper auf Tiere übertragen und myasthenie-ähnliche Symptome erzeugen. Er schreibt, daß für das Gelingen der Übertragung besondere Muskel- und Membraneigenschaften des Versuchstieres wesentlich seien. Der Autor machte seine Experimente an Hunden. Er vermutet, daß der Hemmkörper Enzymcharakter hat, da er bei 56° C inaktiviert wurde. Neben der blockierenden Wirkung auf die Endplatte soll er noch eine desynchronisierende Wirkung auf das kontraktile Element selbst durch Verminderung des zellulären Tonus haben.

DESMEDT (1957) ist nicht der Ansicht, daß die myasthenische Schwäche einer Curarisierung analog ist. Seiner Meinung nach dürfen die typischen klinischen Erscheinungen, wie sie die schnelle Erschöpfung der Muskeln nach wenigen intensiven Be-

wegungen zeigen, nicht einfach mit einer verringerten Sensibilität gegenüber ACh gleichgesetzt werden. Ursache für die posttetanische Verausgabung der Muskeln könnte eine ungenügende Resynthese von ACh oder eine anhaltende Änderung der chemischen Rezeptorstruktur an der Endplattenmembran sein.

CALVEY u. Mitarb. (1963) fanden in menschlichen Thymen quartäre Stickstoffbasen, die als Blocksubstanzen in Frage kommen. Die Autoren untersuchten 15 myasthenische Thymen ohne Tumor und stellten Konzentrationen fest von "quaternary nitrogen compounds" (Q.N.C.) in einer Schwankungsbreite von 15,8 bis 163,3 $\mu\text{g/g}$, mit einem Mittelwert von $61,2 \pm 46,9 \mu\text{g/g}$. Papierchromatographisch konnten die Autoren die Basen in vier Gruppen trennen, nämlich in Cholin und drei weitere noch nicht genauer identifizierte quartäre Stickstoffbasen B_1 , B_2 , B_3 . Sie wurden mit Bromphenolblau als solche erkannt. Cholin und die Substanz B_3 fanden sie 12mal bzw. 14mal, die Substanzen B_1 und B_2 je 9mal, davon in acht Fällen beide Faktoren. Dagegen ergaben die Untersuchungen von 11 nicht-myasthenischen Thymen folgende Resultate: Cholin und B_3 je 8mal, B_1 und B_2 in keinem Fall. Die Thymen von 12 Neugeborenen enthielten alle Cholin und den Faktor B_3 , davon 2 Individuen zusätzlich die Substanzen B_1 und B_2 . Vergleiche mit anderen R_f -Werten zeigten, daß die Substanz B_1 sehr nahe bei dem Ort von Triäthylcholin und B_2 bei dem von Diäthylcholin lagen.

Diese Ergebnisse sind bedeutsam in Zusammenhang mit den Experimenten von BOWMAN u. Mitarb. (1961a, b), die durch Injektion von Triäthylcholin bei Tieren Muskelschwäche erzeugen konnten, welche bei Arbeit stärker wurde. Die Autoren leiteten davon die Hypothese ab, daß Triäthylcholin störend auf die Synthese von ACh einwirkt. CALVEY u. Mitarb. halten es für möglich, daß bei Myastheniepatienten Triäthylcholin oder andere Äthylderivate des Cholin vom Thymus freigesetzt werden, und daß dadurch die neuro-muskuläre Übertragung in Unordnung gerät. Da im Experiment die Wirkung von Triäthylcholin durch Anti-Cholinesterase-Mittel nicht aufgehoben wird, nehmen die Autoren bei der Myasthenie an, daß die Cholinderivate die

Synthese oder die Freisetzung von ACh in den Endaxonen stören.

BROSER (1964) untersuchte die Cholinesterase (ChE)-Werte im Serum von elf Myastheniepatienten. Sechsmal fand er sie deutlich erhöht, davon viermal bei Kranken mit Thymom und Thymushyperplasie. Ein Patient hatte eine Struma colloides diffusa. Demgegenüber fand der Autor in vier weiteren Fällen immer normale ChE-Werte, obwohl die Myasthenie bei diesen schon jahrelang in einer generalisierten, mittelschweren Form bestand. Aus den Befunden ließen sich keine Gesetzmäßigkeiten ableiten. Der Forscher stellt fest, daß der unterschiedliche Gehalt an Serum-ChE-sen nicht in Relation zur Schwere oder Lokalisation der Krankheitserscheinungen stand. Der Autor erinnert im Anschluß an OSSERMAN an die Möglichkeit, daß die Myasthenie gar keine Krankheit mit einheitlicher Pathogenese sein muß, sondern ein zusammengesetztes Krankheitsbild sein könnte, das in der Symptomatik als Einheit imponiert, im Grunde aber verschiedene Ausgangspunkte hat. BROSER erwähnt zwei solcher Möglichkeiten. Die erste ist, daß curareähnliche Metaboliten das ACh von den Nervenendplatten kompetitiv verdrängen. Die andere Möglichkeit wäre eine pathologisch gesteigerte Aktivität der Serum-ChE, wobei eventuell ein humoraler Faktor des hyperplastischen Thymus eine Rolle spielen könnte.

Zur Frage des "Myasthenischen Syndroms" speziell bei intrathorakalen Carcinomen äußert GROB (1961), daß die Symptomatologie und die Reaktion auf Blocksubstanzen gewöhnlich mit denen der Myasthenia gravis übereinstimmen, daß aber nur eine Minderheit der Patienten auf Neostigmin anspricht.

Pathophysiologische Erscheinungen am Herzen

Beobachtungen über eine Beteiligung des Herzens an dem myasthenischen Krankheitsprozeß wurden selten gemacht. Da die äußerlich sichtbaren Symptome sehr eindrucksvoll sind und zweifellos im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen, darf man viel-

leicht annehmen, daß dem Herzen häufig keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Es gibt aber doch eindeutige Anzeichen dafür, daß auch das Herz bei der Myasthenie in Mitleidenschaft gezogen sein kann. Dafür sprechen schon die manchmal zu findenden pathologisch-anatomischen Befunde, die denen in der Skelettmuskulatur entsprechen, wie im zweiten Kapitel ausgeführt wurde. Allerdings klagen Myastheniepatienten selten über Herzbeschwerden. Pathologische elektrophysiologische Ableitungen von Herzen myastheniekranker Patienten, die nicht auf spezifische Herzerkrankungen zurückgeführt werden können und durch Prostigmin zu beseitigen sind, beweisen aber, daß sich die Myasthenie auch am Herzen manifestieren kann.

ASK-UPMARK (1944) hat sich besonders mit den cardiovasculären Problemen bei der Myasthenie beschäftigt. In einem kurzen historischen Rückblick zählt er die in der Literatur notierten Herzbeschwerden auf: Palpitationen, Tachycardie, Herzbe-klemmung und Schmerzen von koronarem Charakter. Der Autor untersuchte selbst elf Myastheniekranke und fand in allen Fällen einen normalen Blutdruck, aber einen beschleunigten Puls. Auf Befragen gaben einige Patienten die oben angeführten Herzbeschwerden an, in einem Fall war Tachycardie sogar das erste Symptom der Myasthenie. Röntgenologisch wies der Autor nach, daß Prostigmin die Herztätigkeit im Sinne einer Pulsverlangsamung mit größerer Amplitude verbesserte. Viermal zeigte das Elektrokardiogramm pathologische Aufzeichnungen im ST-Bereich, die ebenfalls mit Prostigmin behoben werden konnten. Von einem gleichartigen Fall mit Herzmuskelbeteiligung berichtete TRAUTMANN (1947). Er stellte ebenfalls fest, daß sich die ST-Senkungen und T-Veränderungen bei Applikation von Prostigmin zurückbildeten.

ASK-UPMARK machte zwei Faktoren für die kardialen Symptome verantwortlich, einmal die allgemeine Muskelschwäche - besonders der Atemmuskulatur -, die eine Anoxämie und einen verminderten Blutzustrom zum Herzen verursachen könnte, und außer-

dem die Manifestation der Myasthenie am Herzen selbst mit einem Mangel des Vagusstoffes ACh an den parasympatischen Nervenenden der Nervi retardantes.

IV. K A P I T E L

I m m u n o l o g i e =====

In den letzten Jahren hat sich der Schwerpunkt in der Erforschung der Myasthenie auf das Gebiet der Immunologie verlagert. Diese Entwicklung nahm ihren Ausgang von neuen Theorien über die Autoantikörperbildung und von neuen Forschungsergebnissen über den Thymus.

Im Jahre 1959 entwickelte BURNET seine Vorstellungen über Autoimmun-Krankheiten in der "Clonal Selection Theory", welche besagt, daß die Antikörperbildung auf einer genetisch determinierten Eigenschaft bestimmter Klone von mesenchymalen Zellen beruht, die durch Antigene zu Proliferation und Antikörperbildung angeregt werden. In frühembryonalen Stadien sollen zahlreiche Klone durch eine hohe somatische Mutationsrate entstehen. Viele auf diese Weise zufällig begonnene Klonreihen würden mit potentiell antigenen Faktoren des Körpers korrespondieren. Die Hauptthese der Theorie ist nun, daß der Kontakt von immunologisch kompetenten Zellen mit korrespondierenden Antigenen während des embryonalen Lebens zur Elimination jener Zellen führt. Wenn die Mutationsrate - wie der Autor annimmt - in der zweiten Hälfte des embryonalen Lebens stark abfällt, und die parallel laufenden Prozesse von Mutation und Elimination ein Gleichgewicht erreicht haben, bleibt natürlicherweise eine bestimmte Anzahl von Klonen ohne korrespondierende Antigene übrig, die dann alle körperfremden Antigenmuster als nicht zum eigenen Organismus gehörig erkennen und mit ihnen reagieren können. Weiterhin fordert die Hypothese, daß auch nach der Geburt im immunologischen Abwehrsystem laufend Mutationen vorkommen, von denen einige gegen den eigenen Organismus gerichtet sein können. Deshalb muß es im normalen Individuum einen Mechanismus geben, der eine Proliferation der körperföindlichen Mutanten, welche BURNET "forbidden clones" nennt, verhindert. Tritt in der Homöostasis der Abwehrfunktionen ein Defekt auf,

so kommt es zur auto-immunen Krankheit; wenn z. B. die Elimination versagt, haben die verbotenen Klone Gelegenheit, zu proliferieren und durch Reaktion mit den entsprechenden Antigenen den Organismus zu schädigen.

Auf dem Gebiet der Blutforschung haben DAMESHEK u. Mitarb. (1959) ähnliche Gedanken entwickelt. Sie halten es für möglich, daß auch bei der Leukämie und anderen Blutkrankheiten eine Autoimmunisierung vorliegt. Sie charakterisieren die Autoimmunisierung als eine abnormale, sich selbst unterhaltende Proliferation von Zellen, welche eine neue "Rasse" darstellen und ein abnormales Protein erzeugen, das gegen den Wirtsorganismus gerichtet ist. Da dieser Prozeß kontinuierlich weiterläuft, unterscheidet er sich grundsätzlich von der normalen, reaktiven, sich selbst begrenzenden immunologischen Antwort.

Verschiedene Autoren nehmen auf Grund einer Reihe von Experimenten und Beobachtungen an, daß der Thymus eine hervorragende Rolle im Immungeschehen einnimmt. Thymektomien an neugeborenen Mäusen führen nach MILLER (1962) und nach DALMASSO u. Mitarb. (1962) zu einer ernststen Lymphocytenverarmung bzw. einer mangelhaften Entwicklung der lymphatischen Organe. Die Folge davon sind schwere immunologische Defekte, die an einer ungewöhnlichen Toleranz gegenüber Homotransplantaten nachweisbar sind. Die erwachsenen Tiere verfallen bald einem Siechtum und verenden vorzeitig.

Aus diesen und anderen experimentellen Ergebnissen wurden folgende Vorstellungen über die Funktion des Thymus abgeleitet. Diejenigen Zellen, welche für die chemische Integrität der zellulären Komponenten des Organismus verantwortlich sind, stammen ursprünglich von Zellen ab, welche sich für diese Funktion im Thymus differenziert haben. Um die Zeit der Geburt beginnen diese Zellen aus dem Thymus auszuwandern, gelangen in den Blutkreislauf und bevölkern die typischen lymphatischen Organe wie Milz und Lymphknoten. An diesen Orten vermehren sie sich und reifen zu vollwertigen immunologisch

kompetenten Zellen aus. Der Begriff "immunologisch kompetente Zellen" ist absichtlich so weit gefaßt und als solcher in die Literatur eingegangen, da noch keine Methoden gefunden wurden, alle zellulären Elemente des RES ihrer Herkunft und Funktion nach einwandfrei einzuordnen, und man ist sich noch nicht sicher, ob alle Zellen, die morphologisch gleichartig aussehen und unter dem Namen "Lymphocyten" laufen, auch gleiche Funktionen haben. - Andere Untersuchungen ergaben, daß die Mitoserate der Lymphocyten im Thymus, besonders im frühen Lebensalter, wesentlich höher ist als in den anderen lymphatischen Organen.

Zusammenfassend darf als gesichert gelten, daß der Thymus bei der Entwicklung und dem Aufbau des immunologischen Abwehrsystems eine hervorragende Rolle spielt, die hauptsächlich im Neugeborenenalter zur Wirkung kommt.

Thymushyperplasien, wie sie für die Myasthenie charakteristisch sind, waren bei Tieren lange Zeit unbekannt und man war bemüht, derartige Thymusveränderungen experimentell hervorzurufen. Nach den Angaben von BURNET entdeckten BIELSCHOWSKY u. Mitarb. (1959) dann einen bestimmten Stamm (NZB/BL) von Mäusen, bei denen sich gewöhnlich im Alter von 6 - 7 Monaten spontan eine hämolytische Anämie vom autoimmunen Typ ausbildet. BURNET u. Mitarb. (1962) untersuchten die Thymen von kranken Tieren dieses Stammes und stellten in fast allen Fällen Lymphfollikel im Mark fest. Die histologischen Bilder ähnelten sehr stark den Keimzentren in den Thymen von myastheniekranken Patienten.

Mehrere Forschergruppen (Literaturangaben bei WHITE und MARSHALL, 1962) haben festgestellt, daß die Verabreichung von Antigenen eine Aktivierung der lympho-reticulären Gewebe zur Folge hat; Milz, Knochenmark und Lymphknoten zeigen histologisch zahlreiche Keimzentren und eine Proliferation der Plasmazellen, den Bildungsstätten der Antikörper. Derartige Reaktionen konnten WHITE u. Mitarb. (1962) dagegen nicht in Thymusgeweben nachweisen. Da nach CASTLEMAN (1955) 60 - 70 %

aller Myastheniefälle Thymusveränderungen - meistens Hyperplasien - aufweisen und die Keimzentren histologisch von denen in Lymphknoten nach antigener Stimulation nicht zu unterscheiden sind, folgerten die Autoren, daß im Falle der Myasthenie keine exogenen Antigene als Ursache in Frage kommen. Experimentell konnten sie aber bei Meerschweinchen Keimzentrenbildung im Thymus hervorrufen, wenn sie die Antigene direkt in dieses Organ injizierten. Dabei fanden sie auch Plasmazellen, die spezifische Antikörper enthielten. Außerhalb des Thymus fehlte jegliche immunologische Reaktion. Die Autoren schlossen aus ihren Befunden, daß normalerweise im Thymus keine Antikörperbildung stattfindet, weil die Antigene infolge einer Blut-Thymus-Schranke nicht in dieses Organ eindringen können. Sie folgerten weiter, daß die Thymocyten nur außerhalb des Thymus als immunologisch kompetente Zellen in Aktion treten können, und halten es für möglich, daß sie unter bestimmten Stressbedingungen ausgeschwemmt werden und lokale Immunreaktionen in den betroffenen Geweben unterstützten.

Wie kann man sich demnach die Myasthenie entstanden denken? Durch eine autochthone Reaktion eines mutierten Klonen im Thymus. Nach MILLER u. Mitarb. (1962) kann dies auf zwei Wegen geschehen, einmal durch die Mutation in eine autonome Zelle, und zweitens durch einen Ausfall im immunologisch-homöostatischen Eliminationsmechanismus (entsprechend den Vorstellungen von BURNET). Welche Befunde sprechen noch für die Hypothese einer Autoimmunerkrankung im Falle der Myasthenie? Da sind zunächst die Ähnlichkeiten mit vermutlich gleichartigen Erkrankungen zu erwähnen, wie z. B. der Lupus erythematoses, und die akute hämolytische Anämie. Systemerkrankungen, die mit Thymustumoren einhergehen, gliedern die Autoren in drei Gruppen:

- a) solche mit Serumproteinbildung,
- b) Blutdyskrasien
- c) Myositiden und Myocarditiden.

Die Thymustumoren unterteilen sie in lympho-epitheliale, von denen ungefähr 75 % mit Myasthenie vergesellschaftet sind und

in Spindelzelltumoren, die oft mit den oben erwähnten Systemerkrankungen einhergehen. Unter 16 Fällen von Myasthenie fanden WHITE u. Mitarb. (1962) 6mal antinukleäre Faktoren im Serum, was die Vermutung auf Zusammenhänge mit dem Lupus erythematodes bestärkt. Klinisch trat dreimal eine Kombinationsform mit der Myasthenie in Erscheinung: ein Fall mit systematischem L.E., einer mit cutanem L.E. und einer mit rheumatoider Arthritis.

NASTUK u. Mitarb. (1960) fanden, daß die Serum-Komplement-Aktivität bei Patienten mit Myasthenie in ungewöhnlich weiten Grenzen schwankt, sowohl nach oben als auch nach unten; und sie glauben entsprechend ihren klinischen Beobachtungen, daß Exacerbationen und Remissionen mit Änderungen in der Serum-Komplement-Aktivität zusammenhängen. Es sei ätiologisch bedeutsam, herauszufinden, ob solche Schwankungen eine Beteiligung von Komplement an einem Mechanismus widerspiegeln, der Defekte, wie sie die Myasthenie aufweist, hervorrufen kann. Ferner sei zu bedenken, daß ein pathologischer Prozeß schon in Gang sein könne, ehe er in der neuromuskulären Übertragung in Erscheinung trete oder auf Anticholinesterase-Mittel anspreche.

Die Autoren entwickelten folgende Vorstellung über die Ätiologie der Myasthenie. Myastheniker bilden Antikörper gegen eine Komponente der eigenen Skelettmuskelfasern. Es wird angenommen, daß diese Muskelkomponente M mit einem fremden Antigen S zur Verbindung MS reagiert, welche antigene Eigenschaften trägt. Gegen diese Verbindung bildet der Organismus Autoantikörper A. Am Wirkungsort entsteht dann das Aggregat MSA, ein Komplex, der schließlich Komplement C' bindet. Diese Komplexbildung verändert die Zellstruktur, wahrscheinlich die Zellmembran, derartig, daß daraus eine verminderte Sensibilität für Acetylcholin resultiert und die normale Erregungsübertragung vom Nerven auf den Muskel nicht gewährleistet ist. Es wird vermutet, daß die Schäden an der Muskelfaserzelle zunächst reversibel sind - klinisch würden dieser Annahme die Remissionen entsprechen -, daß die Destruktionen aber im Laufe

der Zeit irreversibel werden, wie die histologischen Befunde zeigen und der im allgemeinen doch chronisch progressive Verlauf. Für die Richtigkeit dieser Anschauung sprechen auch die postoperativen Ergebnisse nach Thymusexstirpationen von KEYNES (1954). In den Fällen, in denen die Myasthenie am längsten bestanden hatte, waren die geringsten Besserungen zu verzeichnen.

NASTUK u. Mitarb. berichten, daß die Aktivitäten der Komponenten C'_1 und C'_3 im Serum von myasthenischen Patienten normal waren, die vom C'_4 und C'_2 dagegen stark reduziert.

STRAUSS u. Mitarb. (1960) mischten Seren von 10 Myastheniekranken und fanden bei sämtlichen Globulinkomponenten elektrophoretisch keine Unterschiede zu normalen Kurven. Dagegen konnten sie mit der Immunofluoreszenz-Technik eine muskelbindende, Komplement fixierende Komponente nachweisen, und zwar nur aus dem Serumgemisch der Myastheniepatienten. Einzelne Myasthenikerseren, die auch im Gemisch enthalten waren, blockierten die Färbung mit Fluoreszein markiertem Myasthenikerglobulin. Die Myastheniker-Globulin-Fraktion band auch Meerschweinchen-Komplement an menschliche Skelettmuskeln. Normale Seren fixierten kein Komplement.

In ihrem Bericht von 1963 fassen VAN DER GELD u. Mitarb. einleitend die folgenden gesicherten Charakteristika zusammen, die für die Hypothese eines Autoimmunprozesses sprechen:

1. Vorwiegender Befall des weiblichen Geschlechtes
2. Vergesellschaftung mit Thymusveränderungen (Hyperplasien und Tumoren)
3. Typische Exacerbationen und Remissionen im klinischen Verlauf
4. Ähnlichkeit und gemeinsames Vorkommen mit anderen Autoimmunerkrankungen - z. B. rheumatoide Arthritis, systematischer L.E.

Die Autoren untersuchten 98 myasthenische Seren nach verschie-

denen Methoden,

- a) mit dem Antiglobulin Consumption Test (AGCT)
nach VAN DER GELD und OOSTERHUIS
- b) mit COONS' indirekter Immunofluoreszenz-Technik
- c) mit BOYDENs Hämagglutinations-Technik.

Ihre Ergebnisse stimmten nach den ersten beiden Methoden in 70 % überein, nämlich in 27 Fällen positiv und in 42 Fällen negativ. Insgesamt waren von den 98 Seren im AGCT 38 positiv und im Immunfluoreszenz-Test 45 positiv. Besonders bemerkenswert ist, daß von den 8 Fällen mit Thymustumor nach dem AGCT alle positiv waren, und daß sich bei Patienten mit Okulärmyasthenie verhältnismäßig selten antimuskuläre Antikörper im Serum nachweisen ließen. VAN DER GELD u. Mitarb. fanden in den Seren von Patienten mit Myasthenie Antikörper gegen Skelettmuskel-, Thymus- und Schilddrüsengewebe. Der Anteil von antithyroiden Antikörpern war überraschend hoch, nämlich von 111 Seren 36 positive im AGCT (32 %) und von 81 Seren 9 positive im BOYDEN-Test (11 %). Den antinukleären Faktor konnten sie im Verhältnis 11/111 (10 %) und den Rheuma-Faktor im Verhältnis 5/111 (4,5 %) nachweisen.

Die Autoren bemerken, daß die Antikörper nicht für den neuro-muskulären Block verantwortlich zu sein scheinen, da einerseits Antikörper auch während einer Remission gefunden wurden, und andererseits in schweren Krankheitsfällen keine. Weiter geben sie zu bedenken, daß die Thymusveränderungen selbst wohl nicht die Ursache der Myasthenie sein können, da Fälle bekannt geworden sind, in denen Neugeborenenmyasthenie beobachtet wurde, obwohl die Mutter schon vor der Schwangerschaft thymektomiert war, und manchmal eine Myasthenie erstmals auftrat, nachdem der Thymus entfernt worden war.

BEUTNER u. Mitarb. (1962) hatten im Serum von Myastheniepatienten zweierlei muskelspezifische Antikörper festgestellt - einen, der sowohl mit Skelet- als auch mit Herzmuskeln (SH)

und einen, der nur mit Skelettmuskeln (S) reagierte.

In einer weiteren Arbeit untersuchten nun DJANIAN u. Mitarb. (1964), welchem Typ die Antikörper angehören, die mit der Hämagglutinations-Technik nach BOYDEN (1951) entdeckt wurden. Die Autoren stellten fest, daß die Hämagglutinations-Antikörper wahrscheinlich dem SH-Typ angehören, da sowohl mit Skelettmuskel-Antigen als auch mit Herzmuskel-Antigen beladene Erythrocyten mit den entsprechenden Seren zur Agglutination führten. Ob die skelettmuskel-spezifischen (S) Antikörper ebenfalls im Hämagglutinations-Test ausfallen, ist noch nicht ermittelt worden.

Im Vergleich mit der Immunofluoreszenz-Methode und der Komplement-Bindungsreaktion fanden die Autoren, daß die Hämagglutinations-Technik am eindeutigsten ist und mindestens ebenso empfindlich und spezifisch für die Entdeckung von SH-Antikörpern im Serum von Myastheniepatienten wie die erstgenannte Methode.

Von 45 Seren wurden insgesamt 14 als Autoantikörper-positiv gewertet; davon 10mal mit der Hämagglutinations-Methode, 8mal mit der Immunofluoreszenz-Methode und 6mal mit der Komplement-Bindungsreaktion.

ALARCON-SEGOVIA u. Mitarb. (1963) berichteten über zwei Patientinnen, bei denen sich nach einer Thymektomie zur Behandlung einer Myasthenie ein generalisierter Erythematodes entwickelte - im ersten Fall nach sechs, im zweiten nach drei Jahren. Nach der Thymektomie hatten sich die myasthenischen Symptome bedeutend gebessert, so daß außer bei individuell außergewöhnlichen Belastungen kein Neostigmin mehr erforderlich war. In beiden Fällen hatte man eine Thymushyperplasie mit zahlreichen Keimzentren gefunden. Die Symptome des Erythematodes konnten am besten mit Cortison beherrscht werden.

Die Autoren fanden in der Literatur neun weitere Fälle angegeben, bei denen eine Myasthenie mit einem Erythematodes vergesellschaftet war. Sie werfen die Frage auf, ob der Erythemat-

daß er erkennbar gewesen sei, mit anderen Worten, ob die Thy-mushyperplasie nicht Ausdruck eines Autoimmunisierungsprozesses sein könnte, der sich erst später auch im Erythematodes manifestiert habe.

SIMPSON (1960) hat die Hypothese aufgestellt, daß das Protein der Nervenendplatte durch einen ähnlichen Prozeß verändert wird wie er für die Rheumagenese angenommen wird. (Er hält es für möglich, daß ein myotropes Hypophysenhormon durch eine Fehlsteuerung die Muskelzellmembran für Lysisprozesse prädisponiert.) Das veränderte Muskelprotein soll antigen wirksam sein und eine Bildung von (unvollständigen) Antikörpern in Gang setzen, welche gegen die Rezeptorsubstanz der Endplatte gerichtet sind; d. h. die Antikörper blockieren die Reaktionsorte des Acetylcholin. Um den Ergebnissen der Forschung zu entsprechen, müssen die Antikörper ablösbar sein (kompetitive Hemmung) und unter besonderen Bedingungen zur Muskelzelllysis führen.

Diese Theorie stellt wohl z. Z. die beste Arbeitshypothese dar, da die meisten der bisher gewonnenen Erfahrungen und Ergebnisse in ihr eingeordnet werden können.

V. K A P I T E L

E n d o k r i n o l o g i e

=====

Soweit sich nach dem heutigen Stand der Wissenschaft erkennen läßt, spielen die innersekretorischen Drüsen weniger eine ursächliche als eine modifizierende Rolle im Krankheitsbild der Myasthenie. Oft ist der Thymus selbst als Hormondrüse angesprochen worden. Offensichtliche Ausfallerscheinungen nach Exstirpation dieses Organes - wie sie für die innersekretorischen Drüsen charakteristisch sind - konnten am Thymus jedoch nicht beobachtet werden, wohl aber eine Hemmung der allgemeinen Entwicklung und des Wachstums, besonders wenn die Thymektomie in den ersten Wochen nach der Geburt erfolgte. WALLRAFF (1953) nennt eine Anzahl von Autoren, welche Thymektomien, Transplantationen und Fütterungen mit Thymusgeweben und Thymusextrakte in Tierexperimenten erprobten. Zusammenfassend stellt der Autor fest, daß "es bisher weder der morphologischen noch der experimentellen Forschung gelungen ist, stichhaltige Beweise für die hormonale Tätigkeit des Thymus beizubringen". Dieser Satz ist nur noch mit Einschränkung gültig, da LEVY u. Mitarb. (1963) neuerdings indirekt einen humoralen Faktor nachgewiesen haben, der eine Regeneration von jungen Mäusen bewirkte, die innerhalb von zwölf Stunden nach der Geburt thymektomiert worden waren, und die ohne diesen Faktor zweifellos in wenigen Wochen an Abwehrschwäche und Siechtum verendet wären, wie die Kontrolltiere zeigten. Die Autoren verwendeten zu ihren Experimenten Diffusionskammern mit zellgedichteten Poren, welche Thymusgewebe von neugeborenen Mäusen des gleichen Stammes enthielten und implantierten sie intraperitoneal den oben beschriebenen drei bis vier Wochen alten Tieren. In welchen Zellen der "humorale Thymusfaktor" gebildet wird, ist noch unbekannt.

Erfahrungsgemäß unterliegt der Thymus von der Pubertät an einer physiologischen Involution, während er infolge von Kastrationen

persistiert. Der Wirkungsmechanismus der Keimdrüsenhormone auf den Thymus ist jedoch unbekannt. Ebenso undurchsichtig und kompliziert sind die Beziehungen zwischen dem Thymus und den anderen endokrinen Drüsen. Im Hinblick auf die Myasthenie interessiert uns, welchen Einfluß die Hormone normalerweise auf die Muskeltätigkeit haben, welche Vorgänge oder Stoffe die Muskelschwäche auslösen, wieso es zu Exacerbationen und Remissionen im Verlauf von Monatszyklus und Gravidität kommt, warum bei Hyperthyreosen und Nebennierenrinden-Insuffizienz Thymushyperplasien vorkommen u.a. Da bei NNR-Insuffizienz und bei der chronischen thyreotoxischen Myopathie ähnliche Muskelschwächen zu beobachten sind wie bei der Myasthenia gravis, andererseits zweifellos die Hormone auf den Thymus einwirken, fragte man sich, ob diese Schwächezeichen auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen sind. ADLER (1939) deutete die Adynamie beim nebennierenlosen Tier als echte, vom Thymus ausgehende "Myasthenie", da die Adynamie durch gleichzeitige Thymusexstirpation verhindert werde und durch Prostigmin zu beeinflussen sei. Tatsächlich zeigten die Experimente von SOFFER u. Mitarb. (1948), daß adrenocorticotropes Hormon (ACTH) bei Tier und Mensch eine hemmende Wirkung auf lymphogene Organe einschließlich des Thymus ausüben. TORDA u. Mitarb. (1951) berichteten über eine erfolgreiche Behandlung mit ACTH bei zehn von fünfzehn Myastheniekranken und erklärten den Effekt mit einer erhöhten Konzentration von Substanzen, welche die Aktivität von Cholinacetylase steigern sollen. Cortison habe nicht einen gleichguten Effekt gezeigt. Die großen Erwartungen, welche auf diese Therapie gesetzt wurden, haben sich nicht erfüllt. Allgemein wird die ACTH-Therapie heute mit Vorbehalt propagiert. KANE (1955) hält sie bei mittel- bis schwerkranken Patienten für angezeigt. MOUNT (1964) berichtet über eine Versuchsreihe mit Corticotropin und Placebos bei Patienten mit okulärer Myasthenie. Er konnte keinerlei überzeugende Erfolge feststellen.

Von besonderem Interesse ist die Frage nach den Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüse. LABHART (1957) schreibt dazu:

"Die Schilddrüsenhormone fördern die Entwicklung des lymphatischen Gewebes und des Thymus. Sie verhalten sich darin antagonistisch sowohl zu den Glucocorticoiden der Nebennieren als auch zu den Sexualhormonen. Ausfall der Schilddrüse führt zu Verkleinerung des Thymus, bei Hyperthyreose ist das lymphatische System in der Regel vergrößert."

Gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Erkrankungen an Myasthenie und Hyperthyreose kommen relativ häufig vor. Ein sehr eindrucksvolles Beispiel schilderten ALTHOFF u. Mitarb. (1953). Ein Mädchen im Alter von 5 Jahren und 4 Monaten hatte einen voll ausgeprägten Morbus Basedow mit einem respiratorischen Grundumsatz von plus 39 %. Das Kind wurde mit Propylthiouracil behandelt und als geheilt entlassen. Zweieinhalb Monate später wurde am rechten Oberlid eine Ptosis bemerkt, die abends deutlicher war als morgens. Das Kind wurde erneut stationär aufgenommen. Prostigmintest und Staubindenversuch waren positiv. Die Patientin wurde mit Pyridostigmin eingestellt und in gebessertem Zustand entlassen.

Zuweilen kann ein merkwürdiges Umkehrverhältnis zwischen myasthenischen und hyperthyreotischen Symptomen beobachtet werden; MC EACHERN u. Mitarb. (1948) nannten es "see-saw relationship" (Schaukelphänomen). Bei zwei ihrer Patientinnen z. B. war zuerst eine Myasthenie in Erscheinung getreten, später kam ein Morbus Basedow dazu, wobei die myasthenischen Symptome schwächer wurden. Die Autoren schildern den Verlauf einer vergeblichen Therapie folgendermaßen: Jod-Gaben verursachten eine Verschlechterung der Myasthenie, nach Absetzung des Jod trat erneut der Morbus Basedow stärker hervor. Bei einem Versuch mit Thiouracil wurde wiederum die Myasthenie schlechter. Mit einer Schilddrüsenernährung trat abermals der alte Zustand ein. Der Versuch, mit dieser Maßnahme den Hypophysenvorderlappen auszuschalten, war mißlungen. Die Patientin verstarb nach einer Thymektomie unter den Zeichen einer Kreislaufschwäche. Die Autoren verweisen zur Deutung dieser Zusammenhänge auf SUNDER-PLASSMANN (1939). Dieser unterscheidet zweierlei Arten von Follikelzellen in der Schilddrüse, einerseits die eigentlich kolloidproduzie-

renden Zellen, die er "Thyreocyten" nennt, andererseits die "neurohumoralen" (nh) Zellen, die das Kolloid resorbieren und in engster Verbindung mit dem Vagussystem stehen. Zum Basedow-Thymus-Problem nimmt SUNDER-PLASSMANN folgendermaßen Stellung: "Die nh-Zellen der aktivierten Schilddrüse stammen von besonderen, epithelialen Zellkomplexen des Thymus ab. Sie wandern vom Thymus in die Schilddrüse, wobei sie teils das Schwannsche Plasmodium der perivasalen Nervenplexen als Leitplasma zu benutzen scheinen, teils im Neuroretikulum des lockeren prätrachealen Fettgewebes ihren Weg nehmen. Anreiz, aus dem Thymus auszuwandern, bildet für die nh-Zellen jede Veranlassung zur Mehrleistung der Schilddrüse. Schilddrüse und Thymus werden durch den Parasympathicus zu einem biologischen Komplexmechanismus besonderer Art verbunden. Dabei scheint der Thymus bis zu einem gewissen Grade der Schilddrüse untergeordnet zu sein, insofern, als die Schilddrüse aus dem Thymus immer neue Kraftreserven bezieht in Form der nh-Zellen des Vagussystems." Außerdem sollen die nh-Zellen besonders noch im Sinus caroticus und im Arcus aortae zu finden sein.

Von hier eröffnet sich ein interessanter Ausblick auf die Carotissinus-Denervation von LEGER (1950) und THEVENARD u. Mitarb. (1953). Da sich bei Tierexperimenten gezeigt hatte, daß die NNR nach beiderseitiger Carotissinus-Denervation hypertrophiert, versprachen sich die Autoren von diesem Eingriff eine günstige Wirkung für Myastheniekranken (siehe VI. Kapitel, S. 63).

Schließlich ist noch von Bedeutung, daß die hormonellen Verschiebungen, die mit Menstruationszyklus und Schwangerschaft einhergehen, den Krankheitsverlauf von myastheniekranken Frauen beeinflussen können. Mehrere Veröffentlichungen, die in OSSERMANS Monographie (1958) im einzelnen angeführt sind, nennen einen verhältnismäßig hohen Anteil von Patientinnen (ungefähr jede dritte), deren Symptome in Zusammenhang mit der Menstruation schlechter wurden. In einigen Fällen traten die Symptome der Myasthenie sogar erstmals bei der Menarche oder der Menopause auf, oder auch während oder nach einer Schwangerschaft. Zahlreiche Berichte liegen über Myasthenie und Schwan-

gerschaft vor; einer der bekanntesten ist der von LAURENT (1931). Eine Patientin hatte während der ersten zwei Schwangerschaften Remissionen erlebt und während der fünf folgenden Schwangerschaften ernste Exacerbationen. - Von dem Verlauf einer vorangegangenen Schwangerschaft läßt sich nicht auf den Verlauf einer folgenden schließen. Völlig unregelmäßig kommen Remissionen, Exacerbationen oder auch keine Schwankungen vor. Dasselbe gilt für den Verlauf während einer Schwangerschaft.

Verschiedene Autoren berichten über unterschiedliche Phasen im ersten, zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel. VIETS u. Mitarb. (1942) beobachteten im ersten Drittel öfter Exacerbationen, im zweiten Drittel dagegen meistens Remissionen. Die vier Fälle von SCHLENZINGER (1955) veranschaulichen eine völlige Regellosigkeit. Seine erste Patientin zeigte im ersten Drittel keinerlei Änderung im Befinden, in den folgenden zwei Dritteln eine Verschlechterung. - Beim nächsten Fall entwickelte sich die Myasthenie im dritten Monat der dritten Schwangerschaft. Mit Beginn der vierten Schwangerschaft trat eine Remission ein, die bis zum dritten Monat nach der Geburt anhielt. - Die dritte Frau zeigte zwei gleichartig verlaufende Schwangerschaften, die im ersten Drittel beide Male eine Verschlechterung ihres Zustandes und anschließend eine deutliche Besserung bis kurz nach der Geburt zeigten. - Im vierten Fall verschlechterten sich die myasthenischen Symptome im letzten Drittel der Schwangerschaft und zeigten eine teilweise Besserung nach der Geburt; in diesem Fall bestand außerdem eine Hyperthyreose.

OSSERMAN (1958) schreibt, daß Remissionen oder Exacerbationen gewöhnlich im ersten Schwangerschaftsdrittel auftreten und der eingetretene Zustand sich im weiteren Verlauf meist nicht wesentlich ändere. Dieser Autor, ebenso wie FRASER u. Mitarb. (1953) halten eine Schwangerschaftsunterbrechung wegen Verschlechterung der myasthenischen Symptome nicht für gerechtfertigt, da eine merkliche klinische Besserung der Myasthenie in schweren Krankheitsfällen nur nach Spontanaborten, nicht aber nach künstlicher Unterbrechung beobachtet wurde. Im ersten

Schwangerschaftsdrittel bestehe zwar die Gefahr einer Verschlechterung, die eine Erhöhung der Prostigmindosis notwendig mache, im übrigen sei aber nicht mit besonderen Schwierigkeiten zu rechnen, und man dürfe unter sonst normalen Umständen eine normale Geburt erwarten. Die größte Gefahr bestehe in den ersten drei Wochen nach der Geburt. Zu dieser Zeit bekämen etwa die Hälfte der Patientinnen einen Rückfall; deshalb seien die Wöchnerinnen bis zu vier Wochen nach der Geburt im Krankenhaus zu behalten.

Über einen ungewöhnlich schwierigen Verlauf mit einer lebensbedrohlichen Verschlimmerung in den letzten Monaten einer Gravidität bei einer 29jährigen Frau berichtete VIETS (1961). Die Patientin hatte eine Struma, Tachycardie (120/min.), ausgeprägte Veränderungen im EKG, schwerste Atemkrisen, Adynamie und Angstgefühl. Nach Gaben von Tetra-isopropyl-pyrophosphat (Myastenol) in Kombination mit Mestinon zeigte sich subjektiv und objektiv eine gute Besserung. Aber dieser Zustand hielt nur kurze Zeit an und verschlechterte sich während der nächsten vier Wochen fortlaufend. Die Patientin bekam wehenartige Schmerzen, hatte Atemnot, auch im Pulmotor, wurde blaß-zyanotisch und bewußtlos, Herz und Kreislauf waren schlecht; aber keine Zeichen einer Vaguskrise. Die Fruchtblase wurde gesprengt, das Fruchtwasser betrug 2,5 Liter und war blutig. Drei Stunden später starb die Patientin in der Eisernen Lunge. Die Obduktion ergab einen Thymus persistens, eine diffuse Struma ohne thyreotoxische Zeichen, mikroskopische Herzmuskelnekrosen mit Lymphorrhagien und beginnender zelliger Reaktion. Der Autor hatte die größten Schwierigkeiten mit der Unterscheidung zwischen einer lebensbedrohlichen Verschlechterung der myasthenischen Symptome unter den Eröffnungswehen und einer cholinergischen Krise durch eine eventuell langdauernde, kumulative Wirkung von Myastenol.

Die Einflüsse einer Gravidität auf die myasthenischen Symptome sind wegen der Vielfalt der oben angeführten Erscheinungsweisen äußerst schwierig zu analysieren. Man ist versucht, zwi-

schen den Schwankungen der Hormonkonzentrationen während der Schwangerschaft und den Schwankungen der myasthenischen Symptome Parallelen zu ziehen. Nach einem Diagramm von VENNING (1955) beherrschen im ersten Drittel der Schwangerschaft die Gonadotropine das Bild, d. h. ihre Kurve verläuft etwa vom 30. Tag an sehr steil aufwärts, das Maximum liegt um den 50. Tag, und bis zum 100. Tag fällt die Kurve auf ein verhältnismäßig niedriges Niveau ab, das bis zum Ende der Schwangerschaft ungefähr gleich bleibt, nur im letzten Drittel noch eine schwache Erhöhung zeigt. Im mittleren Drittel - um den 120. Tag - haben alle Hormonspiegel im Verhältnis zu ihren Maxima einen niedrigen Stand. Die meisten Kurven (Oestrogene, Pregnandiol, Ketosteroide) steigen im weiteren Verlauf an und erreichen am Ende der Schwangerschaft ihre Maxima. Die Corticoide sind in unserem Zusammenhang besonders wichtig. Ihre Kurve zeigt zwei Maxima, um den 60. und den 220. Tag und ein Minimum um den 120. Tag. Das zweite Maximum liegt doppelt so hoch wie das erste und fällt bis zur Geburt nicht ganz bis zum Niveau des ersten Maximum wieder ab. Allgemein ist zu beobachten, daß während der Schwangerschaft die Nebennieren größer und der Thymus kleiner werden. Außerdem ist die hemmende Wirkung von ACTH und speziell der Glucocorticoide (Cortison, Hydrocortison) auf die lymphogenen Organe bekannt. Es ist deshalb mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß Remissionen bei myastheniekranken Frauen im Laufe einer Schwangerschaft, besonders im ersten und im letzten Drittel, mit einem Involutionseffekt auf den meistens hyperplastischen Thymus zusammenhängen. Exacerbationen müßten demnach auf einem anderen Mechanismus beruhen, welcher der Involution entgegenwirkt. Theoretisch wäre denkbar, daß das immunologische System der Mutter, zu dem ja ursprünglich auch der Thymus zählt, eine Aktivierung erfährt, z. B. durch noch unbekannte humorale Faktoren, die in der fetalen Thymusanlage gebildet werden und diaplacentar im mütterlichen Organismus induktiv zur Wirkung kommen.

Die Frage, welche Rolle die Hormone in ihrer Gesamtheit im Krankheitsverlauf der Myasthenie spielen, ist am besten durch

ihre Einflüsse auf das immunologische Geschehen im Organismus zu erklären. WHITE (1963) hat diese Beziehungen ausführlich erörtert. Er kommt zu folgendem Ergebnis: Die Produktion der Nebennierensteroiden ist abhängig vom ACTH-Sekretionsmechanismus und von allen Agentien, welche auf diesen Einfluß haben, wie z. B. die Oestrogene. Die NNR-Steroide unterstützen zunächst eine beginnende Phagocytosereaktion, die bei weiterem Anstieg des Hormonspiegels in eine Hemmung der Phagocytose umschlägt, d. h. die Antikörperbildung wird durch die Hormonmenge und die Applikationsdauer modifiziert, und zwar als Folge einer Verminderung oder Vermehrung der antikörperbildenden Zellen.

Das RES hat die Aufgabe der Phagocytose. NICOL u. Mitarb. (1960) zeigten an Hand von Tierexperimenten, daß Oestrogene anregend auf die Makrophagen wirken, was histologisch durch Präparate von Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark und die Phagocytierungsgeschwindigkeit einer bestimmten Menge i. v. injizierter Kohlepartikel festgestellt wurde. Die Steroide können bezüglich ihrer Wirkung auf die Phagocytose in drei Gruppen eingeteilt werden: solche, welche die Phagocytose fördern, andere, die sie hemmen, und schließlich solche, die einen schwachen oder gar keinen Effekt zeigen. Zur ersten Gruppe zählen die Oestrogene, zur zweiten die Cortisone.

WHITE (1963) erklärt, Makrophagen, welche Antigene aufgenommen haben, induzieren in noch unbekannter Weise primitiven Reticulumzellen, sich zu teilen und sich in Antikörper bildende Zellen verschiedener Typen zu verwandeln; aus einigen scheinen kleine Lymphocyten hervorzugehen, aus anderen reife Plasmazellen. Am unverfänglichsten spricht man von "immunologisch kompetenten Zellen" mit verschiedener Morphologie. Die reifen Lymphocyten stellen ein Hauptreservoir von Antikörpern dar. Von daher ist es verständlich, daß Hormone, welche die Größe, die histologische Struktur und die Funktion von lymphoidem Gewebe beeinflussen, die Antikörperbildung und das ganze immunologische Geschehen mit bestimmen können. Eine hervorragende Rolle spielen in dieser Beziehung die NNR-Steroide.

roide. Wenige Hormone wirken direkt auf die lymphogenen Gewebe, die meisten über den ACTH-Sekretionsmechanismus.

Der hormonale Einfluß macht sich in einer "Lymphocytolyse" bemerkbar, d. h. die Lymphocyten platzen, fließen aus und ihre Kerne zerfallen in viele Bruchstücke, die schnell phagocytiert werden. Dieser Prozeß bildet die cytologische Grundlage für die Involution der lymphoiden Gewebe.

In unveröffentlichten Experimenten an Mäusen haben WHITE u. Mitarb. den Einfluß von Hormonen auf die Regenerationsgeschwindigkeit von lymphoidem Gewebe nach Röntgen-Bestrahlung des ganzen Körpers untersucht. Ihre Daten weisen darauf hin, daß die Schilddrüse im Sinne einer Intensivierung der Regeneration wirkt.

Viele der obigen Ausführungen lassen es als sinnvoll erscheinen, den gesamten Hormonhaushalt als eine Einheit anzusehen. Zwischen den endokrinen Drüsen bestehen vielseitige Wechselwirkungen und die einzelnen Hormonspiegel stehen normalerweise in einem ausgewogenen, aber labilen Gleichgewicht. Wird ein Faktor darin verändert, so gerät das ganze System in Bewegung, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat. Und so darf man wohl folgern, daß die Kombination einer Myasthenia gravis mit einem Morbus Basedow auf solche umfassenden "hormonalen Gleichgewichtsstörungen" zurückzuführen sind. Andererseits dürfen die schnelle Erschöpfbarkeit der Myasthenie und die Adynamie des Morbus Addison trotz ihrer ähnlichen Erscheinungsweise nicht gleichgesetzt werden, da den beiden Erkrankungen prinzipiell zwei völlig verschiedene Mechanismen zugrunde liegen, nämlich einmal ein Übertragungsdefekt von der Nervenendplatte auf den Muskel, und im zweiten Fall ein primär mangelndes hormonales Stimulans, so daß sich der ganze Organismus - und speziell die Muskeln - in einer ungünstigen Reaktionslage befinden.

VI. K A P I T E L

T h e r a p i e

=====

Zur Bekämpfung der myasthenischen Symptome stehen uns zwei Wege offen, einmal die Applikation von Stoffen, welche die Wirkung der Cholinesterase an den Nervenendplatten hemmen und zum anderen chirurgische Maßnahmen.

Behandlung mit Medikamenten

Als Standardmedikamente haben sich bewährt das Neostigmin (Prostigmin), das Pyridostigmin (Mestinon) und das Ambenonium (Mytelase), von denen die ersten beiden weitaus am häufigsten angewandt werden. Diese werden in den USA in zweifacher Form angefertigt, einmal mit Sofortwirkung, d. h. die Muskelleistung wird im allgemeinen nach einer viertel bis halben Stunde erhöht, und zum anderen mit einer zusätzlichen, protrahierten Freisetzung des Medikamentes, so daß ein schwächeres Leistungsniveau über längere Zeit erhalten bleibt. Nach OSSERMAN (1955) soll das Mestinon die von den Hirnnerven versorgten kleinen Muskeln besser beeinflussen als das Prostigmin. Zwei Abwandlungsformen, in denen zwei Neostigmin- bzw. zwei Pyridostigminmoleküle an ihren Carbamylgruppen über eine Methylenkette zu einem Doppelmolekül verbunden sind, zeigten ebenfalls eine gute Wirksamkeit; es handelt sich um die sog. BC-Stoffe, die von den Österreichischen Stickstoffwerken Linz hergestellt werden, und über die PATEISKY u. Mitarb. (1955) erstmals berichteten. Eine weitere Veröffentlichung folgte 1957. OSSERMAN (1958) berichtet in Übereinstimmung mit den oben erwähnten Autoren, daß an seiner Klinik eine stärkere und viel länger dauernde Wirkung gegenüber den Standardmedikamenten festgestellt wurde, daß aber noch weitere Erprobungen notwendig seien. GROB (1961) warnt bei der Anwendung von BC-Stoffen vor einer Überdosierung,

besonders wegen eines festgestellten Kumulationseffektes. Die zahlreichen Alkylphosphatverbindungen haben wegen ihrer hohen Toxizität und ihrem geringen therapeutischen Spielraum keinen Eingang in die Praxis gefunden. (Dazu sind zahlreiche Literaturangaben bei OSSERMAN (1958) zu finden.) GROB (1961) stellt bezüglich der Wirkungsdauer folgende Reihenfolge auf: Alkylphosphate > bis-Neostigmin und bis-Pyridostigmin > Pyridostigmin und Ambenonium > Neostigmin. Die Reihenfolge nach dem Schweregrad von parasymphathicomimetischen Nebenwirkungen lautet: Alkylphosphate > bis-Neostigmin und bis-Pyridostigmin > Neostigmin > Pyridostigmin und Ambenonium.

Beim Ambenonium besteht bezüglich seiner günstigen therapeutischen Wirkung eine höhere Selektivität als beim Neostigmin und Pyridostigmin. Für manche Patienten ist Mytelase das angenehmste Medikament. SCHWAB (1955) macht darauf aufmerksam, daß es wichtig ist, mit kleinen Dosen (5 mg) zu beginnen. Bei einigen Patienten kommt es sehr schnell zu einer cholinergischen Krise. Diese Erfahrung wurde an der Münchner Universitäts-Nervenklinik gemacht. Nach Angaben von OSSERMAN hat DESMEDT (1957) gleichartige Erfahrungen gemacht.

Bei Überdosierungen mit Anti-ChE-Mitteln empfiehlt GROB (1963) PAM (Pyridin-2-Aldoxim-Methiodid) und DAM (Diacethylmonoxim). Diese Medikamente wirken reaktivierend auf die Cholinesterase - sogar bei den Alkylphosphatverbindungen, so daß das ACh wieder schneller abgebaut wird. Auf diese Weise kann einer cholinergischen Krise wirkungsvoll begegnet werden. Der Autor empfiehlt bei Anti-ChE-Intoxikationen intravenöse Gaben von 1000 bis 2000 mg von P-2-AM (500 mg/min.) oder DAM (200 mg/min.).

Zusammenfassend stellt GROB zur Behandlung einer Anti-ChE-Intoxikation folgende Punkte auf:

1. Beendigung der Exposition:

Absetzen der Anti-ChE-Mittel, u. U. Magenspülung bei oraler Applikation und Stauungsbinde bei per-

kutaner oder parenteraler Applikation.

2. Verabreichung von Atropin:

In schweren Fällen eine Dosis von 2 - 4 mg i.v., alle 3 bis 10 Minuten weitere 2 mg, bis die muskarinartigen Symptome verschwinden. Während des ersten Tages darf eine Gesamtmenge von 24 - 48 mg verabreicht werden. In weniger schlimmen Fällen genügen anfangs 2 mg i.v. oder i.m. und eine Wiederholung nach 10 bis 30 Minuten.

3. Verabreichung von Oximen:

P-2-AM oder DAM in Dosierungen, wie sie oben beschrieben wurden.

4. Künstliche Beatmung - wenn nötig:

Alle gebräuchlichen Beatmungsmethoden kommen in Frage.

5. Antikonvulsionstherapie:

Wenn die Atmung durch Konvulsionen beeinträchtigt ist und die Atropingaben nicht ausreichen, wird Applikation von Trimethadion (Tridion) empfohlen. Dosierung: 1 g iv. alle 15 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 5 g oder Natriumthiopental (2,5 %ige Lösung) i.v.

Gegenüber einem Therapieversuch mit ACTH ist äußerste Zurückhaltung geboten, da unvorhersehbare Krisen auftreten können. OSSERMAN (1958) hält ACTH-Medikation nur bei inoperablen Thy-
momen für bedingt anwendbar.

BROSER (1964) hat festgestellt, daß gerade und nur bei schweren, generalisierten Myasthenieformen u. U. eine Therapie mit Aldacton hilfreich sein kann. Aldacton wirkt als Aldosteron-Antagonist durch eine Änderung des Na-K-Gleichgewichtes an den Zellmembranen, und außerdem hemmt es in noch unbekannter Weise eine pathologisch erhöhte ChE-Aktivität. Der Autor empfiehlt eine Dosierung von 4 x 100 mg.

Chirurgische Behandlungsmethoden

Der Wert von Thymektomien war lange Zeit umstritten und ist es zum Teil heute noch, aber unberechtigterweise; denn die gründlichen statistischen Erhebungen von SIMPSON (1958) lassen die Vorteile dieser Operation gegenüber alleiniger Medikation klar erkennen. SIMPSON berichtet über ein Zahlenmaterial von 404 Myastheniekranken und vergleicht die therapeutischen Erfolge von operierten und nicht-operierten Patienten. Er unterteilt nach folgenden Gesichtspunkten:

- a) Myasthenie mit oder ohne Thymom
- b) Geschlecht
- c) Alter bei Beginn der Myasthenie
- d) Alter zur Zeit der Operation
- e) Überlebenszeit vom Zeitpunkt der ersten myasthenischen Symptome an gerechnet
- f) Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Operation an gerechnet.

SIMPSON kommt zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Es ist ganz offensichtlich, daß in jedem Fall eine echte Chance auf eine Besserung nach einer Thymektomie besteht. Bezüglich der Stellung im Leben wirkt sich die Operation am günstigsten aus, wenn die Krankheit weniger als fünf Jahre besteht und kein Thymom vorhanden ist.
2. Nach sieben Jahren Krankheitsverlauf ist eine Besserung nach einer Operation weniger wahrscheinlich, obwohl sie noch eintreffen kann; aber das Risiko, an der Myasthenie zu sterben, ist geringer geworden, ob operiert wurde oder nicht.
3. Besserung tritt ein bei beiden Geschlechtern und letztlich ist die Gruppenverteilung gleich, aber das Ausmaß der Besserung ist bei Frauen größer als bei Männern, sonst hätten jene eine schlechtere Prognose.
4. Die Prognose für die Lebenserwartung bleibt schlecht, wenn ein Thymom vorhanden ist, obwohl vor-operative Röntgenbe-

strahlung sich günstig auswirken kann. Nur einer von drei Fällen überlebt, aber die Besserung der Myasthenie kann dann ebenso gut sein, wie in Fällen ohne Tumor.

5. Die besten Ergebnisse stellen sich ein bei Patienten, deren erste Symptome im jüngeren Alter auftreten und die früher operiert werden als der Durchschnitt; aber der Unterschied reicht nicht aus, um die Auswahl der Fälle für eine Operation zu beeinflussen. Bei Patienten, die große Dosen von Neostigmin brauchen, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, an der Myasthenie zu sterben; aber wenn sie überleben, wird der Besserungsgrad nach einer Operation nicht beeinflusst durch den Schweregrad des vor-operativen Zustandsbildes.

Einige kritische Erläuterungen seien angefügt. Bemerkenswert ist, daß in England - speziell in London - seit 1941 fast alle den Autoren bekannt gewordenen Myasthenien operiert wurden, die meisten von Sir G. KEYNES (1954). Das Zahlenmaterial von SIMPSON enthält also auch Fälle mit leichten myasthenischen Symptomen. Leider wurde der Prozentsatz der rein ophthalmoplegischen Myasthenien nicht angegeben. Wenn die Patienten schon sehr bald operiert werden, ist eine Aussage hierüber auch gar nicht möglich, da die Diagnose erst aus einem längeren Verlauf (etwa zwei Jahre) zu stellen ist, wenn die myasthenischen Zeichen lokalisiert und stationär geblieben sind. SIMPSON erläutert, daß auch bei den leichteren Myasthenieformen ein strenger Maßstab angelegt wurde und deutliche Besserungsgrade vorhanden sein mußten, ehe sie in eine A- oder B-Gruppe eingereiht wurden. Trotzdem ist die Besserungsspanne von einer starken Ptosis zu einer vollen Remission geringer als die von einer allgemeinen Schwäche der Extremitäten oder der bulbär versorgten Muskulatur zu einer vollen Remission. Obwohl es sich also beide Male um eine völlige Rückbildung der myasthenischen Symptome handelt - beide wären der A-Gruppe zuzurechnen -, kann man die Ergebnisse nicht gut als gleichwertig bezeichnen. Aus diesem Sachverhalt ziehen die verschiedenen Autoren unterschiedliche Konsequenzen bezüglich der Auswahl der Fälle für eine Thymektomie, und daraus ergibt sich eine scheinbare

Diskrepanz in den Erfolgsquoten. Mit anderen Worten, werden nur die Fälle einer Operation zugeführt, bei denen alle anderen Mittel schon versagt haben, so sind die Besserungschancen natürlich von vorneherein schlechter, als wenn sich Patienten mit einer leichten myasthenischen Symptomatik, die mit Medikamenten noch gut beherrscht wird, einer Operation unterziehen. Daraus ergeben sich zwangsläufig große statistische Unterschiede.

Wenn der Erfolg einer Thymektomie beurteilt werden soll, muß nach KEYNES (1954) auch bedacht werden, daß irreversible Muskelschäden natürlich nicht mehr beeinflußt werden können. Daher ist es durchaus möglich, daß trotz einer weiter andauernden Ptosis nach einer Operation die Myasthenie vollständig geheilt ist. In solchen Fällen sind die bleibenden Symptome durch keinerlei Medikation mehr zu beeinflussen.

GROB (1961, 1963) stand ein Zahlenmaterial von insgesamt 350 Patienten zur Verfügung. Er berichtet über folgende Erfahrungen mit Thymektomien in Fällen ohne Thymom. Operiert wurden im allgemeinen schwerer erkrankte Patienten. Die Myasthenie bestand durchschnittlich drei Jahre, ein Drittel der Patienten wurde innerhalb des ersten Jahres operiert. Wenige Tage nach der Operation bemerkten viele Patienten eine bessere Wirksamkeit der Medikamente, so daß diese reduziert werden konnten. Zur Zeit der Niederschrift, d. h. bis zu 20 Jahren nach der Operation mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von über 10 Jahren, befanden sich die Patienten, die mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden, in folgenden Stadien:

<u>Stadium</u>	<u>operiert</u>	<u>nicht operiert</u>
in Remission	17 %	14 %
besser geworden	27 %	21 %
unverändert geblieben	22 %	16 %
schlechter geworden	4 %	11 %
gestorben	30 %	37 %
	(davon 85 % innerhalb der ersten drei Jahre)	

Der Autor berichtet außerdem über 13 Patienten mit einem Thymom, die operiert wurden: Drei hatten eine dramatische und andauernde Remission (bei einem Patienten hatte die Remission schon vor der Operation begonnen), die übrigen zehn Patienten erfuhren keine Besserung und starben in den meisten Fällen einige Monate nach der Operation.

OSSERMAN (1958) schreibt, da ungefähr jedes vierte Thymom potentiell maligne ist, sollten diese Tumoren entfernt werden, unabhängig davon, ob eine Myasthenie besteht oder nicht. Weil aber mehrmals beobachtet wurde, daß Patienten mit Thymom, aber ohne myasthenische Symptomatik, nach Entfernung der Geschwulst noch eine Myasthenie bekamen, sollte bei der Operation unbedingt der ganze Thymus mit herausgenommen werden. Auf S. 211 seiner Monographie hat der Autor ähnlich wie auch SIMPSON umfassendes Zahlenmaterial über Thymektomien und medikamentöse Behandlung zusammengestellt. Aufgeführt sind 156 von 367 Patienten aus dem Mass. Gen. Hosp. (1953), 162 von 202 Patienten aus dem Johns Hopkins Hosp. (1953), 124 von 374 Patienten aus der Mayo Clinic (1955), 353 operierte Patienten von KEYNES (1945, 1949, 1953) und 325 nicht-operierte Patienten aus dem Mt. Sinai Hosp. (1958). Da die Auswahlmethoden der verschiedenen Zentren voneinander abweichen, lassen sich nur grobe Vergleiche anstellen. Aber es wird immerhin deutlich, daß die Thymektomien im allgemeinen bessere Ergebnisse bringen als rein medikamentöse Behandlung. Das geht aus folgenden Zahlenvergleichen hervor, welche die A- und B-Gruppen (Remissionen und beträchtliche Besserung) betreffen:

<u>Klinik</u>	<u>Frauen</u>		<u>Männer</u>	
	chirurg.	medikamentös	chirurg.	medikamentös
Mass. Gen.	63 %	34 %	24 %	56 %
Johns Hopkins	48 %	36 %	38 %	29 %
Mayo	54 %	20 %	34 %	31 %
KEYNES	(nur chirurg., ohne Aufteilung nach Geschlecht)			
	zwischen 60 und 70 %			
Mt. Sinai	(nur medikamentös, ohne Aufteilung nach Geschlecht)			
	45 %			

OSSERMANS Feststellung klingt nicht sehr überzeugt, wenn er kommentiert: "Die Tatsache, daß die Thymektomie von allen Forschern durchgeführt worden ist, macht deutlich, daß in bestimmten Fällen, bei denen Arzneimittel keine Reaktion zeigen, andere Behandlungsmethoden als medikamentöse notwendig sind."

Der Autor ließ 17 Patienten thymektomieren. Bei der histologischen Untersuchung ergaben sich zwei benigne und sieben maligne Thymome und acht normale Gewebe. Letztere stammten in sieben Fällen von Frauen, die jünger als 30 Jahre waren und bei denen die Myasthenie weniger als fünf Jahre bestanden hatte. In keinem Fall trat eine "A" (vollständige) Remission ein.

Auf den Beitrag von FERGUSON u. Mitarb. (1955) eingehend, in dem besonders für eine rein medikamentöse Behandlung plädiert wird, macht SIMPSON (1958) darauf aufmerksam, daß deren Krankengut offenbar einen ungewöhnlich hohen Prozentsatz (36 %) von okulären Myasthenien enthielt; deshalb seien die Ergebnisse bei der Behandlung mit Medikamenten günstiger ausgefallen, als dem allgemeinen Durchschnitt entspricht.

In Ergänzung zu ihrem Erfahrungsbericht von 1960 empfehlen SCHWAB u. Mitarb. (1964) folgende Richtlinien für Thymektomien:

1. Grundsätzlich sollten alle Patienten zur Zeit der Thymektomie tracheostomiert werden, wenn die bulbär versorgte Muskulatur und die Atemmuskulatur von der Myasthenie mitbefallen sind.
2. Alle Patienten sollten wenigstens die ersten fünf Tage nach der Operation unter sorgfältigster Beobachtung oder unter künstlicher Beatmung stehen.
3. Für wenigstens 48 Stunden nach der Thymektomie sollte keinerlei Cholinesterase-Medikation verabreicht werden.

Diese letzte Maßnahme wird so begründet, daß die Gefahr einer cholinergischen Krise zu groß sei, da die Sensibilität gegenüber den Anticholinesterase-Mitteln nach der Operation erfah-

rungsgemäß ansteigt und im übrigen eine künstliche Aufrechterhaltung der Atmung weniger Schwierigkeiten bereite als eine cholinergische Krise.

Mit diesen Vorsichtsmaßnahmen verloren die Autoren in den letzten fünf Jahren bei 39 aufeinanderfolgenden Thymektomien keinen Patienten; in den vorangegangenen sechs Jahren hatten sie drei post-operative Todesfälle bei 42 Thymektomien.

Wenn auch manche Forscher den Erfolgszahlen der Thymektomien sehr skeptisch gegenüberstehen, so läßt sich doch die Tendenz feststellen, daß immer mehr Autoren zu der Überzeugung kommen, daß mit dieser Operation bessere Chancen bestehen als mit alleiniger Medikation.

Man sollte die Indikation zu einer Thymektomie nicht zu eng begrenzen, denn nach SIMPSON (1958) ist die Rückfallneigung nach chirurgischen Remissionen geringer und die freien Intervalle dauern länger als bei Spontanremissionen. Diese Tatsache läßt sich vielleicht so deuten, daß der Krankheit die Möglichkeit genommen wird, sich voll zu entwickeln, wenn sie frühzeitig coupiert wird, und auf diese Weise entweder gar nicht mehr zur Ausbildung kommt oder in einer abortiven Form verläuft. - Im übrigen sind chirurgische Komplikationen oder sogar Todesfälle bei den leichteren Formen gerade am wenigsten zu erwarten.

Einige Unterschiede in den Statistiken ergeben sich aus den verschiedenen Klassifizierungen, da die Beurteilung der Besserungsgrade mehr oder weniger Ermessenssache des jeweiligen Autors ist. SIMPSON (1958) differenziert am weitesten und hat in einer Übersicht die in der Literatur verzeichneten Einteilungen einander gegenübergestellt. Er selbst stellte folgende Kategorien auf:

- A. Uneingeschränkte Einsatzfähigkeit im Arbeitsleben.
Keine Neostigminmedikation. Keine subjektive Schwäche (ein leichter Grad von dauernder objektiver Schwäche durch irreversible Muskelveränderungen ist zulässig).
Erheblicher Unterschied zum vor-operativen Stadium.

- B. Volles Leben. Geringe Symptome, die kein Neostigmin erfordern oder mit höchstens 60 mg / die kontrolliert werden können. Signifikant besser.
- C. Volles Leben mit wenigen Einschränkungen:
- a) Demonstrierbare Myasthenie, die aber kein Neostigmin erfordert.
 - b) Medikament noch erforderlich, aber wenigstens 40 % weniger als vorher und mit besserer Wirkung.
- D. a) Gebessert, aber die gleiche oder eine größere Dosis nötig.
- b) Nicht gebessert, unabhängig von der Dosierung (auch wenn bei guter Gesundheit, z. B. okulärer Myasthenie).
- c) Schlechter.
- E. Gestorben a) an Myasthenie nach mehr als drei Wochen
- b) Post-operativ innerhalb von drei Wochen
 - c) an anderen Todesursachen.

Alle Unterschiede, die sich im Vergleich mit den anderen großen Statistiken aus der Literatur ergeben, werden von SIMPSON ausführlich diskutiert.

Eine weitere Maßnahme zur Bekämpfung der Myasthenie ist die Röntgenbestrahlung der Thymusgegend. KEYNES (1955) empfiehlt sie besonders vor der Entfernung von Thymusgeschwülsten. Er ist der Ansicht, daß alle Thymome operativ entfernt werden sollten, soweit es die Umstände erlauben. OSSERMAN (1958) schreibt, daß Radiotherapie allein gewöhnlich nicht ausreicht, da wohl die Lymphocyten, nicht aber der epitheliale Anteil zerstört werden. Da 25 % der Thymome maligne sind, ist er in jedem Fall für eine radikale Behandlung. In seiner Klinik wurden durch alleinige Röntgentherapie (4000 - 6000 r) von 20 Patienten mit Thymom fünf gebessert, während bei Patienten ohne Thymom fast die Hälfte eine Besserung mit einer Dosis von 600 - 2000 r zeigte.

Schließlich wird manchenorts die Carotissinus-Denervation durchgeführt. THEVENARD u. Mitarb. (1953) berichten über 20 Patienten, von denen in zwölf Fällen eine Besserung eingetreten sei. Die volle Auswirkung dieser Operation komme erst nach länge-

rer Zeit (bis zu einem Jahr) zur Geltung. MERTENS (1955) machte weniger günstige Erfahrungen mit dieser Methode. Eine Besserung trat bei zwei seiner vier Patienten nur vorübergehend ein und sank wieder auf das frühere Leistungsniveau ab, die anderen beiden zeigten eine kurze Phase mit wechselndem Befinden und im Verlaufe von Monaten eine fortschreitende Besserung, die bei dem einen Patienten durch einen Rückfall nach zehn Monaten beendet wurde.

VII. K A P I T E L

Bericht über Erfahrungen mit 43 Myastheniepatienten der =====

Universitäts-Nervenlinik in München =====

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten aus den Jahren 1950 bis 1963. Die Unterlagen ergaben folgendes Zahlenmaterial: 28 Frauen und 15 Männer, also ein Geschlechtsverhältnis von rund 2 : 1. Dieselbe Relation geht aus den Angaben von SIMPSON (1958) und angenähert auch aus denen von OSSERMAN (1958) hervor. Die Verhältniszahlen von SCHWAB u. Mitarb. (1953) weichen dagegen mit ca. 1,2 : 1 weitgehend ab.

Von den 28 Patientinnen hatten vier eine Geschwulst, in drei Fällen ein Thymom und einmal einen Mediastinaltumor (Teratom und nicht näher differenzierbares lymphocytäres Gewebe), wobei zu bemerken ist, daß die Myasthenie erst 1 1/4 Jahre nach Entfernung dieses Tumors ausbrach. Unter den 15 Männern befanden sich zwei mit einem Thymom. Insgesamt hatten also von 43 Myastheniekranken sechs eine Geschwulst (14 %), und zwar kam gleichmäßig verteilt im zweiten bis zum siebenten Dezennium je ein Tumor vor.

Da 43 Fälle kein ausreichendes Zahlenmaterial für statistische Erhebungen ergeben, sah sich der Verfasser genötigt, fremde Statistiken aus der Literatur heranzuziehen, um einen Maßstab für die eigenen Ergebnisse zu gewinnen.

Aufteilung nach Geschlecht und Erkrankungsalter

Um einen möglichst repräsentativen Querschnitt zu bekommen und zufällige Schwankungen klein zu halten, wurden die Zahlen von K. E. OSSERMAN (aus Myasthenia Gravis, Grune & Stratton (1958), S. 79) und die von R. S. SCHWAB und C. C. LELAND (J.A.M.A. 153 : 1270 (1953), S. 1271) in Tab. 1 (S. 67) zusammengefaßt.

Wenn man diese Werte graphisch darstellt, ergibt sich Fig. 1 (S. 68). Auf der Abszisse wurde das Erkrankungsalter in Dezzennien unterteilt, die Ordinate zeigt die Häufigkeitsverteilung in Prozenten. In Fig. 2 (S. 69), deren Daten in Tab. 2 (S. 67) angegeben sind, sieht man dieselbe Aufteilung für die Patienten der Münchner Universitäts-Nervenklinik, wobei die wenigen Fälle nicht in Prozente umgerechnet wurden.

Die Vergleichskurve läßt einen bemerkenswerten Unterschied zwischen den Geschlechtern erkennen. Während das Maximum bei den Frauen im dritten Dezzennium liegt und die Kurve mit zunehmendem Alter zunächst steil und dann schwächer abfällt, zeigt der Kurvenverlauf bei den Männern eine Erkrankungshäufung in der zweiten Lebenshälfte mit zwei flachen Spitzen im fünften und siebenten Lebensjahrzehnt. Ein Vergleich mit den Diagrammen von SIMPSON (1958) ergibt eine exakte Übereinstimmung bei den Frauen, während bei den Männern eine Diskrepanz besteht. SIMPSONs Diagramm für Männer zeigt nämlich einen gleichsinnigen Verlauf wie bei den Frauen, mit einem Maximum um das zwanzigste Lebensjahr und einem fast stetigen Abfall mit zunehmendem Alter. Wenn auch zu bedenken ist, daß bei SIMPSON die Fälle mit Thymom nicht mitgezählt sind, so läßt sich der Unterschied aus dieser Tatsache allein wohl kaum erklären, zumal beim weiblichen Geschlecht keine Differenzen bestehen.

Die eigenen Kurven weisen durchaus gleiche Tendenzen auf wie die aus der Literatur. Bei den Frauen zeigt sich ein Maximum im dritten Dezzennium. Der tiefen Zacke im vierten Lebensjahrzehnt ist keine besondere Bedeutung beizumessen. Wenn man mit Fig. 1 vergleicht, dürfte der Mittelwert die tatsächlichen Verhältnisse wiedergeben. - Bei den Männern liegt je ein Maximum im dritten und sechsten Lebensjahrzehnt, woraus sich aber keine zuverlässigen Schlüsse ziehen lassen. Die eigenen Kurven miteinander verglichen, würden eher für eine Parallelität zwischen den beiden Geschlechtern sprechen, wie sie auch SIMPSON (1958) gefunden hat; aber die Differenzen, wie sie aus Fig. 1 hervorgehen, können kaum rein zufällig sein.

Tabelle 1: Verteilung des Krankheitsbeginns auf Lebensalter
in Jahrzehnten; zusammengestellt nach OSSERMAN
(1958) und nach SCHWAB und LELAND (1953)

<u>Autoren</u>	<u>Frauen</u>	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
OSS.	212	17	42	52	48	24	18	5	6
S u. L	202	6	51	71	24	26	14	6	4
Summe	414	23	93	123	72	50	32	11	10
in %	100	6	22	30	17	12	8	3	2
=====									

Männer

OSS.	113	11	5	7	21	26	25	11	7
S u. L	165	8	13	23	27	23	22	41	8
Summe	278	19	18	30	48	49	47	52	15
in %	100	7	6	11	17	18	17	19	5
=====									

Tabelle 2: Verteilung des Krankheitsbeginns auf Lebensalter
in Jahrzehnten (Universitäts-Nervenlinik München)

Frauen

28 - 4 10 2 5 4 3

Männer

15 - 1 5 2 2 3 2

Durchschnittliches Erkrankungsalter

Frauen: 36,4 Jahre

Männer: 40,6 Jahre

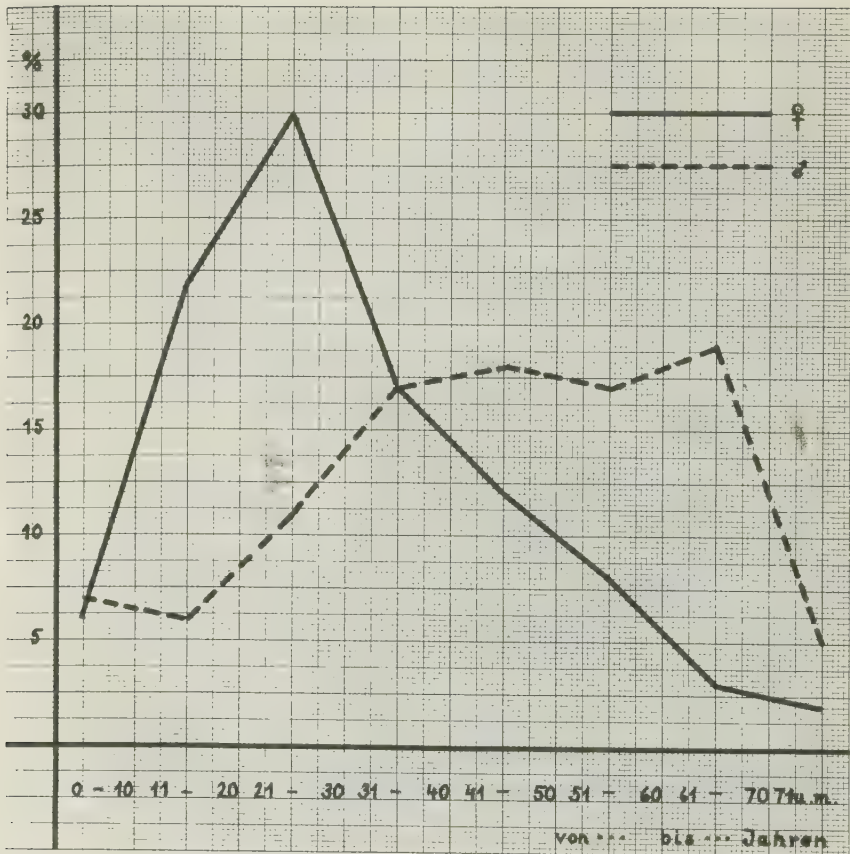


Fig. 1

Alter bei Beginn der Myasthenie, aufgeteilt in Dezennien.
Graphische Darstellung der Werte von Tab. 1, zusammengestellt
nach OSSERMAN (1958) und nach SCHWAB und LELAND (1953).

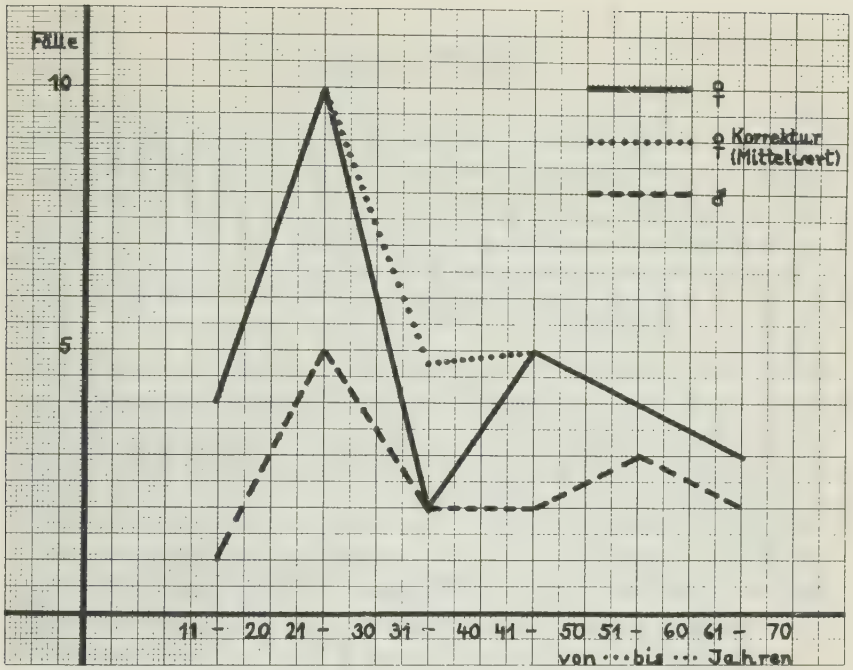


Fig. 2

Alter bei Beginn der Myasthenie, aufgeteilt in Dezennien.
Graphische Darstellung der Werte von Tab. 2 aus der Uni-
versitäts-Nervenklinik München.

Erkrankungsformen

Allgemein ist es üblich, die ophthalmoplegischen (lokalisierten) Formen der Myasthenie von den generalisierten zu trennen. OSSERMAN (1958) unterscheidet außerdem noch eine akute fulminante Verlaufsform, zweitens eine Gruppe mit einer spät auftretenden Verschlechterung und schließlich die Fälle mit Muskelatrophien. Weiterhin führt er als Sondergruppen Myastheniefälle bei Neugeborenen und Jugendlichen.

Der Verfasser hielt es für angebracht, okuläre, bulbäre und generalisierte Formen zu unterscheiden. Diese Einteilung wurde nach den Manifestationsorten der Myasthenie getroffen, die ausschließlich oder überwiegend befallen waren und im Vordergrund des Krankheitsgeschehens standen.

<u>Geschlecht</u>	<u>Erkrankungsformen</u>		
	okulär	bulbär	generalisiert
Frauen	2	11	15
Männer	3	4	8

Charakteristischweise beginnt die Myasthenie mit ophthalmoplegischen Symptomen. Aus der folgenden Aufstellung (Tab. 3) ist die Verteilung der zuerst in Erscheinung getretenen Krankheitszeichen bei den Patienten der Universitäts-Nervenklinik ersichtlich. Zum Vergleich wurden die Angaben von GROB (1961) herangezogen.

Tabelle 3: Erste Symptome bei Krankheitsbeginn

	Fälle (= %)		GROB +) %
1. Augenmuskelschwäche (Ptosis oder Diplopia oder beides)	24	56	52
2. Bulbäre Schwäche (Sprechen, Schlucken, Kauen)	13	31	18
3. Allgemeine Schwäche (bes. in den Extremitäten)	6	13	30
+) GROB, D.: Archives of Internal Medicine, 108: 615-38 (1961); GROBs Unterteilung ist viel differenzierter (10 Gruppen; seine Prozentzahlen wurden in den oben aufgeführten drei Gruppen zusammengefaßt.)			

Spontane Remissionen

Nach GROB (1961) erreicht die myasthenische Schwäche gewöhnlich innerhalb von drei Jahren nach Krankheitsbeginn ihr niedrigstes Niveau, meistens schon innerhalb des ersten Jahres. Patienten, bei denen sich eine schwere Myasthenie entwickelt, bekämen ihre erste schwere Krisenzeit etwa acht Monate nach Auftreten der ersten Symptome. Bei männlichen Patienten sei das Intervall eher noch kürzer. Der Autor machte die Erfahrung, daß die meisten Patienten nur eine spontane Remission bekommen und etwa 10 % mehr als eine.

Aus den Unterlagen der Universitäts-Nervenklinik München geht ebenfalls hervor, daß die meisten Myastheniekranken nur eine spontane Remission erlebten. Bei fünf Frauen war die Beobachtungszeit zu kurz; von den restlichen 23 Patientinnen hatten siebzehn eine spontane Remission, vier mehr als eine und zwei gar keine (darunter befand sich eine Kranke mit einem Thymom). - Bei den Männern war die Beobachtungszeit in drei Fällen zu kurz, einmal war der Verlauf bezüglich Remissionen aus der Krankengeschichte nicht klar ersichtlich. Von den übrigen elf Patienten erlebten fünf eine spontane Remission, drei mehr als eine und drei hatten keine Remission (davon zwei Kranke mit Thymom).

Erfahrungen in der Therapie

M e d i k a t i o n e n

Die Wirksamkeit der drei Standardmedikamente Prostigmin, Mestinon und Mytelase wurde in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4: Ansprache auf Medikamente

<u>Medikament</u>	<u>Zahl der behandel-</u> <u>ten Patienten</u>	<u>Erfolg</u>	
		gut bis befriedigend	unzureichend
Prostigmin	43	30	13 (5) +)
Mestinon	21	14	7 (4) +)
Mytelase	5	3	2 (1) +)

+) Patienten mit Thymom, die in keinem Fall auf die Dauer gut auf die Medikamente ansprachen.

Alle Patienten erhielten zunächst Prostigmin - schon aus diagnostischen Gründen und um einen Anhaltspunkt für den Schweregrad der Myasthenie zu gewinnen. Bis 1955 stand nur dieses Medikament zur Verfügung. Die hauptsächlichsten Nachteile waren die relativ kurze Wirkungsdauer, Unverträglichkeitserscheinungen durch die orale Applikation oder eine zu schwache Wirksamkeit. Seit 1955 wurden Versuche mit Mestinon und seit 1961 auch Versuche mit Mytelase gemacht.

Von den 21 Patienten, an denen Mestinon erprobt wurde, behielten es 14 als Dauermedikation bei, d. h. also bei zwei Drittel der Patienten war die Wirkung gut. Vier Patienten erhielten Mestinon in Kombination mit Prostigmin, drei sprachen auf Mestinon überhaupt nicht an.

Mytelase wurde an fünf Patienten erprobt; dabei konnte in drei Fällen auf eine Dauermedikation übergegangen werden; zweimal war die Einstellung schlecht.

Bekanntlich verlieren die Medikamente in den Endstadien der Myasthenie an Wirksamkeit, ganz besonders schnell bei Patienten mit Thymom. Da wegen der notwendigen hohen Dosierungen immer am Rande einer cholinergischen Krise therapiert wird, erscheint in solchen Situationen eine Kombination von Prostigmin

und Mestinon am günstigsten, da Mytelase in der Dosierung schwieriger zu handhaben ist.

S t r a h l e n t h e r a p i e

In 16 Fällen wurde eine Röntgenbestrahlung der Thymusgegend vorgenommen. Die Dosierungen lagen zwischen 1400 und 3200 r. Pneumomediastinum und Tomogramme hatten 5mal eine Thymushyperplasie und 1mal ein Thymom erkennen lassen. 10mal ließ sich kein pathologischer Befund erheben - trotzdem wurde bestrahlt. Nachträglich ergab sich autoptisch bei einem dieser Fälle ein kirschgroßes Thymom (Strahlungsdosis 1400 r) und in einem zweiten Fall ein Thymusrest (Zustand nach Bestrahlung mit 2600 r). Von 14 Patienten ohne Thymom ließen 6 eine Besserung erkennen, die in einem Fall mit generalisierter Myasthenie so gut war, daß Prostigmin gänzlich abgesetzt werden konnte, wobei nur eine leichte Ptosis zurückblieb. Die beiden Patienten mit Thymom zeigten keine Besserung.

C a r o t i s s i n u s - D e n e r v a t i o n

An unserer Nervenklinik wurden sieben Carotissinus-Denervationen vorgenommen. Davon fiel ein Eingriff für die Beurteilung dadurch aus, daß unter der Operation eine extreme Bradykardie eintrat und die Denervation nur einseitig gemacht wurde. Bei den übrigen sechs Patientinnen machte sich in vier Fällen eine günstige Wirkung bemerkbar:

Einmal trat bei gleicher Medikation (25 Tabl. Prostigmin forte) eine wesentliche Verstärkung der allgemeinen Kraft ein.

Zweimal konnte die Medikation von 4 Tabl. Prostigmin forte auf 2 Tabl. reduziert werden.

Einmal konnte eine Verschlimmerung aufgehalten werden, so daß 10 Tabl. Prostigmin zu 4 mg wieder ausreichten wie vorher.

Eine Patientin hatte ein Thymom mit rasch fortschreitender Verschlechterung des myasthenischen Zustandes. Nach einigen Tagen

allmählicher Besserung im Anschluß an die Denervation trat plötzlich wieder eine akute Verschlechterung mit baldigem Tod ein. In einem Fall erfolgte keinerlei Änderung des Zustandes.

Dauerresultate liegen nicht vor.

T h y m e k t o m i e n

Insgesamt wurden nur zwei Thymektomien durchgeführt, und zwar bei einer Patientin (1182/60) und bei einem Patienten (289/60). Beiden wurde erfolgreich ein Thymom entfernt. Anschließend wurden sie mit Mestinox (5 x 60 mg bzw. 3 x 60 mg) gut eingestellt.

Die Ergebnisse nach Strahlentherapie und chirurgischen Maßnahmen wurden in Tab. 5 zusammengestellt.

Tabelle 5: Chirurgische Maßnahmen

Behandlungs- art	Patienten mit - ohne Thymom		Besserung mit - ohne Thymom	
Röntgen-Bestrahlung der Thymusgegend	2	14	-	6
Carotissinus- Denervation	1	5	-	4
Thymektomie	2	-	2	-

Einige seltene Symptome im Zusammenhang mit der Myasthenie

Aus unserem Krankengut sind noch einige Besonderheiten zu berichten. Fünfmal wurden Muskelatrophien beobachtet, vorwiegend im Bereich des Schultergürtels. - Auffällig häufig kam eine Kombination mit einer Struma vor, und zwar bei acht von den 28 Frauen, drei wurden wegen Hyperthyreoidismus operiert.

Eine Patientin (750/62) hatte vor ihrer zweiten Schwangerschaft die ersten myasthenischen Symptome bemerkt - ein müdes Gefühl in den Beinen. Während der zweiten Schwangerschaft trat eine

Remission ein, die bis etwa drei Monate nach der Geburt anhielt. Dann machte sich erneut eine Schwäche in den Beinen bemerkbar, die sich während der dritten Schwangerschaft wieder zurückbildete. Nach der Geburt stellte sich eine allgemeine Schwäche ein, die sich nach einer Strumektomie wieder besserte. Ein halbes Jahr später bekam die Patientin Beschwerden beim Gehen. Nach einem weiteren halben Jahr bemerkte sie eine Kraftlosigkeit in den Armen und bekam Schluck- und Sprechschwierigkeiten. Die Frau wurde dann zum vierten Mal schwanger, wobei die Symptome eher stärker wurden. Mit 3 x 20 mg Mestinon pro Tag im zweiten Monat konnte die Patientin nach Hause entlassen werden. Der weitere Verlauf ist nicht bekannt.

Schließlich sei noch von einem typischen Verlauf bei einem malignen Thymom berichtet. Eine Patientin (1062/59) im 60. Lebensjahr erkrankt mit akut auftretenden Sprechstörungen, die sich wieder zurückbildeten. Einige Monate später machten sich drückende Kopfschmerzen mit Doppeltsehen bemerkbar, dann folgten Kau- und Schluckbeschwerden und eine allgemeine Kraftlosigkeit. Nach einem dreiviertel Jahr verlor die Patientin innerhalb von drei Monaten 22,5 kg an Gewicht. Sie wurde stationär aufgenommen. Faradysche Muskelreizung und elektromyographische Untersuchungen zeigten myasthenische Reaktionen. Tomogramme vom oberen Mediastinum ergaben keinen Anhalt für eine Thymusvergrößerung. Die Blutsenkung betrug anfangs 15/36, bei späteren Kontrollen 3/7 und 5/14. Eine Bestrahlung der Thymusgegend mit 1400 r wurde vorsorglich durchgeführt. Die Patientin erhielt Prostigmin und Mestinon und brauchte ständig höhere Dosen. Zuletzt waren Gaben von 1500 mg Mestinon pro Tag erforderlich. Trotzdem konnte die laufende Verschlechterung nicht aufgehalten werden. Die Patientin starb nach insgesamt 1 1/4 Jahren Krankheitsdauer an Herz- und Kreislaufversagen.

Die Sektion ergab einen gut kirschgroßen Tumor im Thymusbereich und eine etwas kleinere, scharf gegen das Lungengewebe abgegrenzte Metastase im rechten Lungenunterlappen. Außerdem wurde eine kirschkerngroße Fernmetastase, die bei Thymomen sehr selten sind, am unteren Pol der linken Niere gefunden. Das Herz

war schlaff und dilatiert. Weiterhin war eine diffuse NNR-Hyperplasie beiderseits (links 20,1 g und rechts 9,7 g) bedeutsam. Histologisch wurden herdförmige Muskelatrophien mit Lymphorrhagien in verschiedenen Rumpf- und Extremitätenmuskeln beobachtet. Diagnose: Malignes lympho-epitheliales Thymom.

L I T E R A T U R - V E R Z E I C H N I S

- ADLER, H.: Thymusfunktion und Nebennieren
Dt. Ztschr. Chirur. 252:241 (1939)
- ALARCON-SEGOVIA, D., GALBRAITH, R., MALDONADO, J.E., and F.M. HOWARD jr.: Systemic Lupus Erythematosus Following Thymectomy for M.G.; Report of two Cases
Lancet 2:662 (1963)
- ALTHOFF, H. und I. FLOER: Zur Myasthenia gravis pseudoparalytica im Kindesalter und über ihre Kombination mit der Basedowschen Erkrankung
Dtsch. med. Wschr. 37:1262 (1953)
- ASK-UPMARK, E.: Cardiovascular Observations in Myasthenia Gravis and Dystrophia Myotonia
Acta med. Scandinav. 116:512 (1944)
- AUERBACH, L.: Ein Fall von M.G. mit Thymustumor
Ztschr. klin. Med. 114:388 (1930)
- AUERBACH, R.: Experimental Analysis of the Origin of Cell Types in the Development of the Mouse Thymus
Developmental Biology 3:336 (1961)
- BELL, E.T.: Tumors of the Thymus in M.G.
J. Nerv. Ment. Dis. 45:130 (1917)
- BEUTNER, E.H., WITEBSKY, E., RICKEN, D., and R.H. ADLER: Studies on Autoantibodies in M.G.
J.A.M.A. 183:46 (1962)
- BICKERSTAFF, E.R. and A.L. WOOLF: The Intramuscular Nerve Endings in M.G.
Brain 83:10 (1960)
- BIELSCHOWSKY, M., HELYER, B.J., and J.B. HOWIE: Proc. Univ. Otago Med Sch 37:9 (1959);
zitirt nach BURNET u. Mitarb. (1962)
- BLALOCK, A., MASON, M.F., MORGAN, H.J., and S.S. RIVEN: M.G. and Tumors of the Thymic Region
Ann. Surg. 11 0:544 (1939)
- BLALOCK, A., HARVEY, A.M., FORD, F.R., and J.L. LILIENTHAL jr.: The Treatment of M.G. by Removal of the Thymus Glands
J.A.M.A. 117:1529 (1941)
- BOWMAN, W.C. and M.J. RAND: The Triethyl Analogue of Choline and Neuromuscular Transmission;
A Suggestion for its Trial in Neurogenic Spastic States
Lancet 1:480 (1961a); Obstet. 56:13 (1961b)
- BOYDEN, S.T.: The Adsorption of Proteins on Erythrocytes Treated with Tannic Acid and Subsequent Hemagglutination by Antiprotein Sera.
J. Exper. Med. 93:107 (1951)

- BREM, J. and H.F. WECHSLER: M.G. associated with Thymoma
Arch. Int. Med. 34:901 (1934)
- BROSER, F.: Das Verhalten der Serumcholinesterase im
Verlauf der Myasthenia gravis pseudoparalytica
Nervenarzt 35:49 (1964)
- BURNET, F.M.: Auto-Immune Disease: I. Modern Immunological Concepts, II. Pathology of the Immune Response
Brit. Med. J. 645:720 (1959)
- BURNET, F.M. and M.C. HOLMES: Thymus Lesions in an Auto-Immune Disease of Mice
Nature (Lond.) 194:146 (1962)
- BUZZARD, E.F.: The Clinical History and Postmortem Examinations of Five Cases of M.G.
Brain 28:438 (1905)
- CALVEY, T.N. and A. WILSON: Quaternary Nitrogen Bases in Human Thymus Glands
Brit. Med. J. 5355:464 (1963)
- CAMPBELL, H. and E. BRAMWELL: Myasthenia Gravis
Brain 23:277 (1900)
- CASTLEMAN, B.: Tumors of the Thymus Gland, in: Atlas of Tumor Pathology
Sect. V, Fasc. 19; Washington 1955
- CASTLEMAN, B. and E.H. NORRIS: The Pathology of the Thymus in M.G.; A Study of 35 Cases
Medicine, Balt. 28:27 (1949)
- COERS, C.: Les variations structurelles normales et pathologiques de la fonction neuromusculaire
Acta Neurol. Psych. Belg. 55:741 (1955)
- COERS, C. et J.E. DESMEDI: Mise en évidence d'une malformation caractéristique de la jonction neuro-musculaire dans la myasthénie
Acta Neurol. Psych. Belg. 59:599 (1959)
- COUTEAUX, R. et J. TAXI: Recherches histochimiques sur la distribution des activités cholinestérases au niveau de la synapse myoneurale
Arch. d'anat. microscop. morphol. exper. 41:352 (1953)
- CSABA, G., TÖRÖ, I., and K. MOLD: Some New Data Concerning the Functional Unity of the "Lymphatic System"
Acta anat. 48:114 (1962)
- CURSCHMANN, H.: Beobachtungen und Stoffwechseluntersuchungen bei Myasthenia pseudoparalytica
Dtsch. Ztschr. Nervenhk. 117:67 (1931)
- Myasthenia gravis pseudoparalytica, in:
Bumke - Foerster, Handbuch der Neurologie
- Bd. 16, S. 1005; Springer, Berlin 1936

- CURSCHMANN, H.: Über Myasthenie ausschließlich der unteren Extremitäten
Dtsch. Ztschr. Nervenhk. 154:19 (1942)
- DALE, H.H., FELDBERG, W., VOGT, M.: Release of Acetylcholine at Voluntary Motor Nerve Endings
J. Physiol. 86:353 (1936)
- DAIMASSO, A.P., MARTINEZ, C., and R.A. GOOD: Failure of Spleen Cells from Thymectomised Mice to Induce Graft vs. Host Reactions
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 110:205 (1962)
- DAMESHEK, W. and R. SCHWARTZ: Leukemia and Auto-Immunization - Some Possible Relationship
Blood 14:1151 (1959)
- DE HARVEN, E. und C. COERS: Electron Microscopic Study of the Human Neuromuscular Junction
J. biophys. Cytol. 6:7 (1959)
- DEL CASTILLIO, J. and L. ENGBACK: The Nature of the Neuromuscular Block produced by Magnesium
J. Physiol. 124:370 (1954)
- and B. KATZ: Quantal Components of the End-Plate Potential
J. Physiol. 124:560 (1954a)
- and - : Changes in End-Plate Activity Produced by Pre-Synaptic Polarization
J. Physiol. 124:586 (1954b)
- and - : On the Localization of Acetylcholine Receptors
J. Physiol. 128:157 (1955a)
- et - : La base "quantale" de la transmission neuro-musculaire.
In: Microphysiologie comparée des éléments excitables
Coll. internat. C.N.R.S. Paris 67:245 (1957a)
- DE ROBERTIS, E.D.P. and H.S. BENNETT: Sub-Microscopic Vesicular Component in the Synapse
Fed. Proc. 13:35 (1954)
- DESMEDT, J.E.: Nature of the Defect of Neuromuscular Transmission in Myasthenic Patients, Post-Tetanic Exhaustion
Nature 179:156 (1957)
- Premiers résultats thérapeutiques avec le Mytelase (Mysuran, WIN-8077) dans la myasthénie
Acta neurol. psychiat. Belg. 57:94 (1957)
- DJANIAN, A.Y., BEUTNER, E.H., and E. WITEBSKY: Tanned-Cell Hemagglutination Test for Detection of Antibodies in Sera of Patients with M.G.
J. Lab. Clin. Med. 63:60 (1964)

- EISENLOHR, C.: Ein Fall von Ophthalmoplegia externa progressiva und finaler Bulbärparalyse mit negativem Sektionsbefund
Neurol. Centralbl. 6:337,361,389 (1887)
- ERB, W.: Zur Casuistik der bulbären Lähmungen: (3) Über einen neuen, wahrscheinlich bulbären Symptomencomplex
Arch. Psychiat. 9:336 (1879)
- EFFLER, D.B. and L.J. MC CORMACK: Thymic Neoplasms
J. Thoracic Surg. 31:60 (1956)
- EVERTS, W.H.: Treatment of Myasthenia Gravis by Oral Administration of Prostigmin
Bull. Neurol. Inst. 4:523 (1935)
- FATT, P. and B. KATZ: An Analysis of the End-Plate Potential Recorded with an Intracellular Electrode
J. Physiol. 115:320 (1951)
- and - : Spontaneous Subthreshold Activity at Motor Nerve Endings.
J. Physiol. 117:109 (1952)
- FENICHEL, G.M. and G.M. SHY: Muscle Biopsy Experience in M.G.
Arch. Neurol. (Chic) 9:237 (1963)
- FERGUSON, F.R., HUTCHINSON, E.C., and L.A. LIVERSEDGE: Myasthenia Gravis; Results of Medical Management
Lancet 2:636 (1955)
- FRASER, D. and J.W. TURNER: M.G. and Pregnancy
Lancet 2:417 (1953)
- GOLDFLAM, S.: Über einen scheinbar heilbaren bulbär-paralytischen Symptomencomplex mit Beteiligung der Extremitäten
Dtsch. Ztschr. Nervenhk. 4:312 (1893)
- Weiteres über die asthenische Lähmung, nebst einem Obduktionsbefund (Dr. Flatau)
Neurol. Centralbl. 21:97,154,208,252,347,390,447,490 (1902)
- GROB, D.: M.G., A Review of Pathogenesis and Treatment
Arch. Int. Med. 108:615 (1961)
- Toxicology and Therapeutic Applications of the Anticholinesterase Agents (Chapter 22 and 23 in: Cholinesterases and Anticholinesterase Agents, Handbuch der experimentellen Pharmakologie - Ergänzungswerk XV, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963)
- , JOHNS, R.J., and A.M. HARVEY: Stimulating and Depressant Effects of Acetylcholine and Choline in Normal Subjects
Bull. Johns Hopkins Hosp. 99:136 (1956)

- GROB, D., JOHNS, R.J., and A.M. HARVEY: Stimulating and Depressant Effects of Acetylcholine and Choline in Patients with M.G., and Their Relationship to the Defect in Neuromuscular Transmission
Bull. Johns Hopkins Hosp. 99:153 (1956)
- GROSSE-BROCKHOFF, F. und E. WELTE: Über selten beobachtete Ermüdungserscheinungen bei M.G.P.
Dtsch. med. Wschr. 75:698 (1950)
- GUTHRIE, L.G.: M.G. in the Seventeenth Century
Lancet 1:331 (1903)
- HÄGGQUIST, G.: Z. Zellforsch. 50:588 (1958),
zitiert nach Kutscha (1963)
- HAMMAR, J.A.: Normal-Morphologische Thymusforschung
A. Barth, Leipzig 1936
- HARVEY, A.M., LILIENFELD, C.L. jr., and S.A. TALBOT: Observations on Nature of M.G., Phenomena of Depression and Facilitation of Neuromuscular Transmission
Bull. Johns Hopkins Hosp. 69:547 (1941)
- HASNER, E. and E. WESTENGARD: Thymomas
Acta Chir. Scand. 126:58 (1963)
- HOPPE, H.H.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Bulbärparalyse
Berl. klin. Wschr. 29:332 (1892)
- JENKINSON, D.H.: The Nature of the Antagonism between Calcium and Magnesium Ions at the Neuromuscular Junction
J. Physiol. 138:434 (1957)
- JOLLY, F.: Über M.G.P.
Berl. klin. Wschr. 32:1 (1895)
- KANE, C.A.: The Effect of Certain Endocrine Glands on M.G.
Am. J. Med. 19:729 (1955)
- KARPLUS, J.P.: Über asthenische Ophthalmoplegie
Jb. Psychiatr., S. 330, Leipzig und Wien (1897)
- KATZ, B.: The Transmission of Impulses from Nerve to Muscle, and the Subcellular Unit of Synaptic Action
Proc. Roy. Soc. B 155:455 (1962)
- KEYNES, G.: Surgery of the Thymic Gland, Second and Third Thoughts
Lancet 1:1197 (1954)
- Investigations into Thymic Disease and Tumor Formation
Brit. J. Surg. 42:449 (1955)
- The History of M.G.
Medical History 5:313 (1961)

- KLUG, H.: Über das Vorkommen von Lymphocyten in Reticulumzellen
Experientia 18:317 (1962)
- KOELLE, G.B. and J.S. FRIEDENWALD: A Histochemical Method for Localizing Cholinesterase Activity
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y., 70:617 (1949)
- KUTSCHA, W.: Die Funktion der motorischen Endplatte
Dtsch. med. Wschr. 88:326 (1963)
- LABHART, A.: Klinik der Inneren Sekretion
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957
- LAURENT, L.P.E.: Remission and Relapse Associated with Pregnancy in Myasthenia Gravis
Lancet 1:753 (1931)
- LEGER, C.: Traitement de la myasthénie par l'énervation sinus carotidienne
Dtsch. Ztschr. Nervenhk. 162:320 (1950)
- LEHRER, G.M.: Ultramicroscopic Structure of the Mamalian Neuromuscular Junction
in: OSSERMAN, K.E.: Myasthenia Gravis, P. 46
Grune and Stratton, New York, 1958
- LEVY, R.H., TRAININ, N., and L.W. LAW: Evidence for Function of Thymic Tissue in Diffusion Chambers Implanted in Neonatally Thymectomized Mice
J. Nat. Cancer Inst. (Washington) 31:199 (1963)
- LILEY, A.W.: The Effects of Presynaptic Polarization on the Spontaneous Activity of the Mammalian Neuromuscular Junction
J. Physiol. 134:427 (1956b)
- LOEWI, O.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung
Pflügers Arch. 189:239 (1921)
- MAILHOUSE, M.: A Case of Myasthenia Pseudoparalytica Gravis (Jolly) or Asthenic Bulbar Paralysis (Strümpell)
Boston M. and S. J. 138:439 (1898)
- MARBURG, O.: Zur Pathogenese der Myasthenie (Mineralstoffwechsel-Thymus)
Wien. klin. Wschr. 44:413 (1931)
- MATHIAS, E.: Zur Pathologie der myasthenischen Erkrankung
Ztschr. ges. Neurol. Psychiat. 26:171 (1920)
- MC EACHERN, D. and J.L. PARNELL: The Relationship of Hyperthyroidism to Myasthenia Gravis
- MENDELLOW, H.: Pathology (Chapter II) in: Myasthenia Gravis by K.E. OSSERMAN, Grune and Stratton, New York, 1958

- MENDELOW, H. and G. GENKINS: Studies in M.G.: Cardiac and Associated Pathology
J. Mt. Sinai Hosp., N.Y., 21:218 (1954)
- MERTENS, H.G.: Über den Verlauf der Myasthenie nach Carotissinus-Denervierung
Nervenarzt 26:150 (1955)
- MILLER, J.F.A.P.: Effect of Neonatal Thymectomy on the Immunological Responsiveness of the Mouse
Proc. Roy. Soc. Lond. 156:415 (1962)
- Thymus et "Cellules immunologiquement competentes"
N.R.F. Hemat. 2:513 (1962)
- , MARSHALL, A.H.E., and R.G. WHITE: The Immunological Significance of the Thymus, in: Advances in Immunology, Vol. 2 (1962) (ed. by W.H. TALIOAFERRO and J.H. HUMPHREY; p. 111, New York)
- MOUNT, F.W.: Corticotropin in Treatment of Ocular Myasthenia
Arch. Neurol. 11:114 (1964)
- NACHMANSOHN, D.: Vitam. u. Horm. 3:337 (1945)
zitiert nach Kutscha (1963)
- Molecular Biology
Academic Press, New York 1960
- NASTUK, W.L., PLESCIA, O.J., and K.E. OSSERMAN: Changes in Serum Complement Activity in Patients with M.G.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105:177 (1960)
- NICOL, T. and D.L.J. BILBEY, in: Reticuloendothelial Structure and Function, ed. by J.H. HELLER, p. 301
Ronald Press, New York 1900
- NORRIS, E.H.: The Thymoma and Thymic Hyperplasia in M.G., with Observations on the General Pathology
Am. J. Cancer 27:421 (1936); 30:308 (1937)
- OPPENHEIM, H.: Über einen Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund
Virch. Arch. 18:26 (1887)
- Die myasthenische Paralyse (Monographie)
S. Karger, Berlin 1901
- OSSERMAN, K.E.: Progress Report on Mestinon Bromide (Pyridostigmine Bromide)
Am. J. Med. 19:737 (1955)
- Myasthenia Gravis (Monographie)
Grune and Stratton, New York - London 1958
- and L.I. KAPLAN: Rapid Diagnostic Test for Myasthenia Gravis; Increased Muscle Strength without Fasciculations after Intravenous Administration of Edrophonium (Tensilon) Chloride
J.A.M.A. 150:265 (1952)

- PATEISKY, K., KRAUPP, O. und C. STUMPF: Klinische Erfahrungen mit Hexamethylen-bis-(N-methyl-carbamoyl-m-trimethyl-ammonium-phenol) BC-40 bei M.G.P.
Wien. klin. Wschr. 67:578 (1955)
- HERZFELD, E. und C. STUMPF: Der Effekt von Polymethylen-bis-(N-methyl-carbaminoyl-m-Tri-methylammonium-phenolen) BC-40, BC-47, BC-48 auf Cholinesterase Aktivität und Muskeltätigkeit bei M.G.P.
Wien. klin. Wschr. 69:2 (1957)
- ROBERTSON, J.D.: The Ultrastructure of a Reptilian Myoneural Junction
J. Biophys. Biochem. Cytology 2:381 (1956)
- RUSSELL, D.S.: Histological Changes in the Striped Muscles in M.G.
J. Path. Bact. 65:279 (1953)
- SEYBOLD, W.D., MC DONALD, J.R., CLAGETT, O.T., and C.A. GOOD: Tumors of the Thymus
J. Thoracic. Surg. 20:195 (1950)
- SIMPSON, J.A.: An Evaluation of Thymectomy in M.G.
Brain 81:112 (1958)
- M.G.: A New Hypothesis
Scot. Med. J. 5:419 (1960)
- SCHLENZINGER, N.S.: Pregnancy in M.G. and Neonatal M.G.
Am. J. Med. 19:718 (1955)
- SOFFER, L.J., GABRILOVE, J.L., LAQUEUR, H.R., VOLTERRA, M., JACOBS, M.D., and M.L. SUSSMAN: The Effects of Anterior Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) in M.G. with Tumor of the Thymus
J. Mt. Sinai Hosp., N.Y., 15:78 (1948), zitiert nach OSSERMAN (1958)
- STRAUSS, A.J.L., SEEGAL, B.C., HSU, K.C., BURKHOLDER, P.M., NASTUK, W.L., and K.E. OSSERMAN: Immunofluorescence Demonstration of a Muscle Binding Complement-Fixing Serum Globulin Fraction in M.G.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105:184 (1960)
- STRÜMPFELL, A.: Über die asthenische Bulbärparalyse
Dtsch. Ztschr. Nervenhek. 8:16 (1895)
- STRUPPLER, A.: Vorläufige Ergebnisse experimenteller Untersuchung über das myasthenische Syndrom
Klin. Wschr. 31:115 (1953)
- Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Myasthenie
Ztschr. ges. exper. Med. 125:244 (1955)
- SUNDER-PLESSMANN, P.: Über neuro-humorale Zellen des Vagus-systems in der Schilddrüse
Dt. Ztschr. Chir. 252:210 (1939)

- SUNDER-PLASSMANN, P.: Zum Basedow - Thymus - Problem
Dt. Ztschr. Chir. 252:257 (1939)
- SCHWAB, R.S.: WIN-8077 in the Treatment of Sixty M.G.
Patients; A Twelve Months Report
Am. J. Med. 19:734 (1955)
- , and C.C. LELAND: Sex and Age in M.G. as Critical Factors in Incidence and Remission
J.A.M.A. 153:1270 (1953)
- , WILKINS, E.W. jr., HEAD, J.M., PONTOPPIDAN, H.,
and H.R. VIETS: Thymectomy in M.G.
J.A.M.A. 187:850 (1964)
- TETHER, J.E.: Treatment of M.G. with Mestison Bromide
J.A.M.A. 160:156 (1956)
- THEVENARD, A., LEGER, L., and J.M. MARQUES: Treatment of ERB-GOLDFLAM Myasthenia by Denervation of Carotid Sinus
J. Internat. Coll. Surg. 19:548 (1953)
- TORDA, C. and H.G. WOLFF: Effects of Administration of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) on Patients with M.G.
- TRAUTMANN, H.: Beitrag zur Frage der Herzmuskelbeteiligung bei M.G.
Med. Klin. 42:287 (1947)
- TROWELL, O.A.: Re-Utilization of Lymphocytes in Lymphopoiesis
J. biophys. biochem. Cytol. 3:317 (1957)
- VAN DER GELD, H., FELTKAMP, T.E.W., VAN LOGHEM, J.J., OOSTERHUIS, H.J.G.H., and A. BIEMOND: Multiple Antibody Production in M.G.
Lancet 2:373 (1963)
- VENNING, E.H.: Endocrine Changes in Normal Pregnancy
Am. J. Med. 19:721 (1955)
- VIETS, C.H.: Probleme der M.G.P. in der Gravidität
Med. Klin. 56:1962 (1961)
- VIETS, H.R.: A Historical Review of M.G. from 1672 to 1900
J.A.M.A. 153:1273 (1953)
- and R.S. SCHWAB: Prostigmin in Diagnosis of M.G.
New Engl. J. Med. 213:1280 (1935)
- and - : Thymectomy for M.G.: Record of Experience at Massachusetts General Hospital
Charles C. Thomas, Springfield (Ill.) - 1960, zit. nach SCHWAB u. Mitarb. (1964)
- , SCHWAB, R.S., and M.A.B. BRAZIER: The Effect of Pregnancy on the Course of M.G.
J.A.M.A. 119:236 (1942)

- WALKER, M.B.: Treatment of M.G. with Prostigmine
Lancet 1:1200 (1934)
- M.G.: Case in Which Fatigue of Forearm
Muscles Could Induce Paralysis of Extra-
ocular Muscles
Proc. Roy. Soc. Med. 31:722 (1938)
- WALLRAFF, J.: Organe mit innerer Sekretion
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin
1953
- WEIGERT, C.: Pathologisch-anatomischer Beitrag zur
ERBschen Krankheit
Neurol. Centralbl. 20:593 (1901)
- WHITE, A.: Hormonal Influences on Immune Mechanisms
Ann. Allergy 21:417 (1963)
- WHITE, R.G. and A.H.E. MARSHALL: The Autoimmune Response in
M.G.
Lancet 2:120 (1962)
- WILKS, S.: On Cerebritis, Hysteria, and Bulbar Para-
lysis, as Illustrative of Arrest of Function
of the Cerebrospinal Centres
Guy's Hosp. Rep. 22:7 (1877)
- WILLIS, T.: De anima Brutorum, p. 404-406 (1672)
Theatro Sheldoniano, Oxford
translated by S. PORDAGE in:
Dr. Willis's Practice of Physick:
Two Discourses Concerning the Soul of
Brutes
London 1684
- WILSON, I.B.: Aspects of the Molecular Basis of Nervous
Activity, in NACHMANSON, D.: Molecular
Biology
Academic Press, New York - London 1960
- ZACKS, S.I. and J.M. BLUMBERG: The Histochemical Localization
of Acetylcholin-Esterase in the Fine
Structure of Neuromuscular Junctions of
Mouse and Human Intercostal Muscle
J. Histochem. Cytochem. 9:317 (1961)

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Arbeit gibt eine Literaturübersicht über die Geschichte der Erforschung der Myasthenie von den Anfängen bis in die heutige Zeit. Ausgehend von den Symptomen der Erkrankung werden morphologische Untersuchungen an Muskulatur, Nervenendorganen und Thymus aufgeführt. Anschließend wird von der normalen Muskelphysiologie auf die Pathophysiologie der Myasthenie übergeleitet, wobei die verschiedenen Blocktheorien aufgezählt werden.

Eine besondere Bedeutung wird den Theorien über Autoimmunmechanismen beigemessen, nachdem in den letzten Jahren aufschlußreiche Ergebnisse über die Rolle des Thymus beim Aufbau der lymphatischen Systems bekannt wurden und immunologische Untersuchungen bei Myastheniepatienten einige Anhaltspunkte ergaben. Die hormonale Beeinflussung des Krankheitsverlaufes scheint ebenfalls über das immunologische Geschehen im Organismus abzulaufen.

Die Auswertung von 43 Krankengeschichten aus den Jahren 1950 bis 1963 der Universitäts-Nervenklinik München ergab folgende Resultate:

1. Die Geschlechtsverteilung betrug 28 Frauen zu 15 Männern, also ein Verhältnis von rund 2 : 1, wie es schon lange bekannt ist. Eine stärkere Abweichung fand sich nur bei SCHWAB u. Mitarb. (1953) mit einem Verhältnis von ca. 1,2 : 1.
2. Von den 43 Patienten hatten 6 (= 14 %) einen Mediastinaltumor. Dieser Anteil stimmt mit den Angaben von MENDELOW (1958) überein, wonach nach allgemeiner Erfahrung 15 % der Myastheniefälle mit einem Thymom vergesellschaftet sind. - Die Tumoren waren über alle Lebensalter gleichmäßig verteilt, in jedem Dezennium kam einer vor. In 5 Fällen (3 Frauen und 2 Männer) handelte es sich um ein Thymom; bei einer Frau trat die Myasthenie erst 1 1/4 Jahre nach Entfernung eines

Teratoms und nicht näher differenzierbaren lymphocytären Gewebes aus dem Mediastinum in Erscheinung.

3. Das Maximum der Erkrankungshäufigkeit liegt nach den eigenen Erhebungen eindeutig zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (15 von 43 Fällen), und zwar zeigen die Kurven bei Frauen und Männern einen gleichsinnigen Verlauf. Diese Befunde stimmen mit denen von SIMPSON (1958) genau überein, nur daß die Erkrankungsquote bei SIMPSON mit zunehmendem Alter gleichmäßiger abnimmt. - Dagegen lassen die Statistiken aus den USA von OSSERMAN (1958) und von SCHWAB u. LELAND (1953), die in Fig. 1 (S. 68) zusammengefaßt wurden, einen deutlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern erkennen. Während die Kurve bei den Frauen mit den obigen Angaben ebenfalls übereinstimmt, liegt die Erkrankungshäufigkeit bei den Männern im dritten Lebensjahrzehnt relativ niedrig, nimmt aber mit zunehmendem Alter zu und hält sich vom vierten bis zum siebenten Lebensjahrzehnt annähernd auf gleichem hohen Niveau.
4. Nach den Manifestationsorten der Myasthenie, die ausschließlich oder überwiegend befallen waren und im Vordergrund des Krankheitsgeschehens standen, wurden 5 okuläre, 15 bulbäre und 23 generalisierte Erkrankungsformen festgestellt.
5. In mehr als der Hälfte der Fälle (56 %) begann die Myasthenie mit Augenmuskelsymptomen. Bei rund einem Drittel der Patienten (31 %) machten sich zuerst Beschwerden im bulbär innervierten Bereich, z. B. beim Kauen, Schlucken und Sprechen bemerkbar. Mit einer allgemeinen Schwäche, vorwiegend in den Extremitäten, begann die Krankheit bei den restlichen 13 %. - Im Vergleich dazu ergeben GROBs Zahlen (1961) in diesen drei Gruppen zusammengefaßt 52 % Augenmuskelschwäche, 18 % bulbäre Schwäche und 30 % Ausfälle an den Extremitäten und im Rumpfbereich.
6. Von 23 weiblichen Patienten erlebten 17 eine spontane Remission, 4 mehr als eine und 2 gar keine (davon eine Kranke mit Thymom). - Von 11 männlichen Patienten bekamen 5 eine spontane Remission, 3 mehr als eine und 3 gar keine (davon

zwei Kranke mit Thymom). Bei den übrigen Patienten konnten die Remissionen wegen der Kürze der Beobachtungszeit nicht beurteilt werden. - Auch GROB (1961) machte die Erfahrung, daß die meisten Patienten nur eine spontane Remission bekommen und etwa 10 % mehr als eine.

7. Mit den Medikamenten Prostigmin, Mestinon und Mytelase wurden folgende Erfahrungen gesammelt:

- a) Prostigmin - Von 43 Patienten zeigten 30 eine gute bis befriedigende Einstellung, in 13 Fällen war die Wirkung nur vorübergehend oder sehr schwach.
- b) Mestinon - Zwei Drittel der Patienten (14 von 21) behielten Mestinon als Dauermedikation bei, 4 erhielten es in Kombination mit Prostigmin, in 3 Fällen war keine Wirkung festzustellen.
- c) Mytelase - wurde an 5 Patienten erprobt, in 3 Fällen wurde dieses Präparat beibehalten; 2mal konnte keine befriedigende Einstellung erzielt werden, da die Gefahr von cholinergischen Krisen drohte. Diese Erfahrung machte auch DESMEDT (1957).

Allgemein wurde festgestellt, daß Patienten mit einem Thymom in keinem Fall auf die Dauer ausreichend mit einem der drei Medikamente eingestellt werden konnten.

8. In 16 Fällen wurde eine Röntgenbestrahlung der Thymusgegend vorgenommen. Die Dosierungen lagen zwischen 1400 und 3200 r. Pneumomediastinum und Tomogramme hatten 5mal eine Thymushyperplasie und 1mal ein Thymom erkennen lassen. 10mal ließ sich kein pathologischer Befund erheben - trotzdem wurde bestrahlt. Nachträglich ergab sich autoptisch bei einem dieser Fälle ein kirschgroßes Thymom (Strahlungsdosis 1400 r) und in einem zweiten Fall ein Thymusrest (Zustand nach Bestrahlung mit 2600 r). Von 14 Patienten ohne Thymom ließen 6 eine Besserung erkennen, die in einem Fall mit generalisierter Myasthenie so gut war, daß Prostigmin gänzlich abgesetzt werden konnte, wobei nur eine leichte Ptosis zurückblieb. Die beiden Patienten mit Thymom zeigten keine Besserung. - OSSERMAN (1958) fand ebenfalls bei knapp der Hälfte seiner bestrahlten Patienten ohne Thymom eine Besserung bei einer

Dosierung von 600 bis 2000 r. Demgegenüber zeigten von 20 Patienten mit Thymom nur 5 eine Besserung bei Dosierungen von 4000 bis 6000 r. OSSERMAN gibt dazu an, daß bei Thymomen eine Röntgentherapie allein nicht ausreicht, da bei nachfolgender Exstirpation die histologischen Befunde gezeigt haben, daß der epitheliale Anteil relativ wenig beeinflußt wird und die Schrumpfung fast ausschließlich den lymphocytären Anteil betrifft.

9. 6 Carotissinus-Denervationen brachten in 4 Fällen einen günstigen Effekt; 2mal konnte die Dosierung von 60 mg Prostigmin pro Tag auf 30 mg reduziert werden, 2mal zeigte sich bei gleichbleibender Medikation eine größere Wirksamkeit, 2mal war die Therapie erfolglos (darunter befand sich ein Fall mit einem Thymom). Dauerresultate liegen nicht vor.
10. 2 Patienten mit Thymom wurden erfolgreich operiert. Anschließend konnten sie mit Mestinin gut eingestellt werden. - Nach SIMPSON (1958) sind zwei Drittel der Patienten mit Thymom nicht zu retten; diejenigen, die überleben, können gute Besserung erfahren. GROB (1963) berichtet von 13 Patienten, von denen 3 schlagartig gebessert wurden und die anderen 10 starben. - Allgemein läßt sich die Tendenz feststellen, auch Myastheniekranken ohne Thymom zu thymektomieren - KEYNES (1954), SIMPSON (1958) und GROB (1963).
11. Schließlich wird über einige Besonderheiten in Zusammenhang mit der Myasthenie berichtet. 5 Patienten zeigten Muskelatrophien, 3 Frauen wurden wegen einem Hyperthyreoidismus operiert. - Eine Patientin machte im Verlauf ihrer Krankheit mehrere Schwangerschaften durch, wobei Remissionen und Exacerbationen regellos wechselten, wie es auch aus der Literatur bekannt ist - LAURENT (1931), SCHLENZINGER (1955) und OSSERMAN (1958).

L E B E N S L A U F

Am 1. September 1937 wurde ich als Sohn des Chemikers Dr.-Ing. Adolf Danneil und seiner Ehefrau Ilse, geb. Brenke, in Berlin-Karlshorst geboren.

Durch Evakuierung kam ich im August 1943 nach Elsfleth (Oldenburg), wo ich die Volksschule und die Mittelschule besuchte. In Arnsberg (Westfalen) besuchte ich das Staatl. Humanistische Gymnasium "Laurentianum" und in Neheim-Hüsten das Städt. Neusprachliche Gymnasium. Das Abitur absolvierte ich im Juni 1959 am Staatl. Realgymnasium in Augsburg. Die verschiedenen Schulen waren durch mehrfachen Wohnungswechsel der Eltern bedingt.

Vom WS 1959/60 bis zum WS 1964/65 studierte ich Medizin an der Universität München. Im Laufe des Studiums legte ich die folgenden Prüfungen ab:

Vorphysikum	am 19. Okt.	1960
Physikum	am 22. Febr.	1962
Staatsexamen	am 16. Juni	1965



